

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. med. R. Siegert

**Zur Epidemiologie und immunologischen
Diagnostik
der Schistosomiasis haematobia im Gebiet
von Mobai (Sierra Leone)**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von
Curt Fischer
aus Gießen/L.

Marburg 1976

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Professor Dr. med. R. Siegert

Zur Epidemiologie und immunologischen Diagnostik der Schistosomiasis haematobia im Gebiet von Mobai (Sierra Leone)

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg/Lahn**

**vorgelegt von
Curt Fischer
aus Gießen/L.**

Marburg 1976

Von Epidemiologie und immunologischen
Diagnostik
der Schistosomiasis Icternae im Gebiet
von Melak (Ägypten)



Als Dissertation vom Fachbereich Humanmedizin der
Universität Marburg angenommen am: 5.11. 1976
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof.Dr.med. F. Neurath
Referent: Prof.Dr.med. R. Siegert
Correferent: Prof.Dr.med. W. Schiff

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	5
2. <u>Material und Methoden</u>	9
2.1. Untersuchungen in Mobai	9
2.1.1. Zur Feldstruktur des Untersuchungsgebiets	9
2.1.2. Zusammensetzung des Probandenkollektivs	10
2.1.3. Dokumentation der Daten	10
2.1.4. Gewinnung der Seren	11
2.1.5. Parasitologische und Laboratoriumsdiagnostik	11
2.1.6. Intradermaltest	12
2.2. Untersuchungen in Marburg	13
2.2.1. Indirekter Hämagglutinationstest	13
2.2.2. Zuverlässigkeitskontrolle	14
2.2.3. Gültigkeitskontrolle	14
2.2.4. Elektrophorese und quantitative Bestimmung der Serumproteine	14
2.2.5. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline	14
2.3. Statistik	15
3. <u>Ergebnisse</u>	16
3.1. Epidemiologie der Schistosomiasis im Gebiet von Mobai	16
3.1.1. Soziografische Daten der untersuchten Stichprobe	16
3.1.2. Allgemeiner Gesundheitszustand, Nebenfunde	18
3.1.3. Stuhlbefunde	18
3.1.4. Urinbefunde	18
3.2. Ergebnisse des Intradermaltests	20
3.2.1. Lokale Reaktionen bei Applikation der Hauttest-Antigene	20
3.2.2. Verteilung der Intradermaltest-Indurationen	21
3.2.3. Korrelationen zwischen homologem und heterologem Antigen	22
3.2.4. Parasitologischer Befund und Indurationsmaße	25
3.2.5. Trennschärfe des S. haematobium-Antigens	29
3.2.6. Intradermaltest bei behandelten Probanden	30
3.3. Der indirekte Hämagglutinationstest (IHA)	32
3.3.1. Statistische Überlegungen	32
3.3.2. Verteilung der IHA-Titer	32
3.3.3. IHA-Titer und parasitologischer Befund	34
3.3.4. Vergleich von S. haematobium- und S. mansoni-Antigen	37
3.3.5. Trennschärfe des S. haematobium-Antigens	39
3.3.6. Zuverlässigkeits- und Gültigkeitskontrollen	39

3.4.	Die Kombination von Intradermaltest und IHA	41
3.4.1.	Statistische Zusammenhänge	41
3.4.2.	Erhöhung der diagnostischen Sicherheit	41
3.4.2.1.	Morbidität bei erweiterter Diagnosestellung	46
3.4.3.	Ein statistisches Verfahren zur Trennung der Befundgruppen	47
3.4.4.	Kasuistik	50
3.5.	Analyse der Serumproteine	50
3.5.1.	Die Serumproteinfraktionen	50
3.5.2.	Quantitative Bestimmung des Gesamtproteins im Serum	51
3.5.3.	Immunglobuline G, A und M	52
3.5.4.	Immunglobulin E	52
4.	<u>Diskussion</u>	54
4.1.	Epidemiologie	54
4.2.	Immunologie	59
4.3.	Serumproteinfraktionen und Immunglobuline	62
4.4.	Intradermaltest	65
4.5.	Serologische Diagnostik	70
4.6.	Zusammengefaßte Diagnostik	73
4.7.	Diagnoseschema	74
5.	<u>Zusammenfassung</u>	76
	Literaturverzeichnis	78

1. Einleitung und Problemstellung

Schätzungsweise 250 Millionen Menschen auf der Welt sind an Schistosomiasis (Bilharziose) erkrankt, die somit zu einer der verbreitetsten Infektionskrankheiten gerechnet werden muß (MACDONALD & FAROCQ, 1973). Sie ist hauptsächlich zwischen dem 40. nördlichen und dem 35. südlichen Breitengrad anzutreffen; die verschiedenen Formen der Krankheit sind vom Verteilungsgebiet der menschenpathogenen Wurmparasiten, Trematoden der Gattung *Schistosoma* (S.), bzw. vom Vorhandensein des jeweils spezifischen Schneckenzwischenwirts abhängig. Die wichtigsten endemischen Gebiete für *S. japonicum* liegen in Ostasien und den südostasiatischen Inseln, *S. mansoni* ist in Mittel- und Südamerika, Afrika und dem Nahen Osten zu finden, während *S. haematobium* in weiten Gebieten Afrikas und Südwestasiens verbreitet ist. Daneben tritt *S. intercalatum* in einigen Herden Zentral- und Westafrikas auf (WRIGHT, 1973).

Die einzelnen Arten des Parasiten verursachen spezifische Krankheitsbilder. Befall mit *S. japonicum* erzeugt die hepato-lienale Form der Schistosomiasis, *S. mansoni* ist der Erreger der intestinalen Form, eine *S. haematobium*-Infektion führt zur urogenitalen Bilharziose (NAUCK, 1967). Pathognomonisch für die letztere Form sind Hämaturie, verstärkte Bereitschaft zu Urogenitalinfekten, Destruktionen der Blasenwand bis hin zu Malignomen. Die Symptome der intestinalen und hepato-lienalen Form überschneiden sich, bei schweren Infektionen treten Hepato- oder Hepatosplenomegalie, Ascites und zirrhotischer Umbau der Leber auf. Man findet intestinale Blutungen und Darmwanddestruktionen, sekundär können Malignome entstehen (HEGGLIN, 1975).

Die Schwere der Symptome hängt von der Chronizität der Erkrankung und der Stärke des Befalls mit fortpflanzungsfähigen Parasitenpärchen ab. Als einziges pathogenes Agens sind die in die intestinalen oder vesicalen Blutgefäße, dem Hauptsitz der verschiedenen Schistosomen, abgelegten Eier erkannt worden (WARREN, 1973), die regional das Gewebe durch Verlegung und Verletzung von Blutkapillaren und hauptsächlich durch die entzündliche und

destruierende Wirkung ihrer histolytischen Enzyme schädigen (KLOETZEL, 1967).

Die Eier sind wegen ihrer für die einzelnen Schistosomenarten spezifischen Form (Endstachel bei *S. haematobium*, Seitenstachel bei *S. mansoni*, winziger Seitenstachel bei *S. japonicum*) differentialdiagnostisch relevant (SWARTZWELDER et al., 1970). Nach Verlassen des Wirtsorganismus mit Stuhl oder Urin schlüpft in Süßwasser ab 20 °C eine Wimpernlarve (Miracidium) aus dem Ei, die aktiv, je nach Spezies, eine bestimmte Sorte Süßwasserschnecken (z.B. *Bulinus*, *Biomphalaria*, *Oncomelania*) aufsucht, um sich in diesem Zwischenwirt zu Gabelschwanzlarven (Cercarien) zu vermehren, die nach Verlassen des Zwischenwirts im Wasser aktiv durch die intakte Haut des Menschen eindringen und hier zu den getrenntgeschlechtlichen Würmern heranwachsen (HAIRSTON, 1973).

Der Fortpflanzungszyklus des Parasiten und damit die Infektionskette der Schistosomiasis läßt sich theoretisch (und teilweise auch schon praktisch, TECHNAU, 1974) an verschiedenen Stellen unterbrechen: a) Anwendung von Anthelmintika zur Beendigung der Eierproduktion im Patienten; b) Verhinderung der Kontamination der genutzten Gewässer durch Aufklärung der Bevölkerung und Errichtung sanitärer Anlagen; c) Vernichtung des Zwischenwirts durch Verwendung geeigneter Molluscicide, periodische Gewässertrockenlegung und Schneckensammelaktionen; d) Meiden infektiöser Gewässer. Eine konsequente Kombination dieser Maßnahmen senkt die Morbiditätsrate sehr stark (MARWICK, 1975). Es mag daher nicht unrealistisch sein, für die nächste Zeit Fortschritte in Behandlung und Kontrolle der Schistosomiasis zu erwarten (SOUTH-GATE, 1970).

Es ist damit zu rechnen, daß in einem gleichbleibenden Biotop die Morbiditätsquote für eine parasitäre Erkrankung, wie z.B. Schistosomiasis, über einen mittleren Zeitraum betrachtet, relativ konstant bleibt (MADCONALD and FAROCQ, 1973). Eine Zunahme der Morbiditätsrate ist fast immer multifaktoriell bedingt, was bei der Epidemiologie der Schistosomiasis besonders deutlich wird. Empfindlichere diagnostische Methoden erhöhen die Zahl der positiven Krankheitsbefunde. Eine Veränderung in der landwirt-

schaftlichen Produktionsweise, wie Umstellung von Trockenreis- auf Naßreisanbau oder Übergang von Hirse- auf Reisanbau, erhöht die Kontaminationsgefahr. Riesige artefizielle Wasserreservoirs (z.B. Volta-Stausee in Ghana, Nasser-Stausee in Ägypten) schaffen ideale Lebensbedingungen für den Schistosomen-Zwischenwirt (MACDONALD and FAROCQ, 1973), so daß der direkte materielle Nutzen eines Stausees durch die volkswirtschaftlichen Folgen der künstlich induzierten Schistosomiasis-Erkrankungen fast aufgehoben werden kann. Die zunehmende Mobilität der Bevölkerung kann neue Bilharziose-Herde, potentiell endemische Gebiete, schaffen (MACDONALD and FAROCQ, 1973). Der bereitwillige Glaube an die Heilkraft pharmazeutischer Präparate bei bestimmten Bevölkerungsgruppen läßt traditionelle prophylaktische und hygienische Maßnahmen überflüssig erscheinen und erschwert die Aufklärung über die Entstehung der Krankheit (TROELLER, 1975).

Der medizinische Rahmen im Umgang mit der Schistosomiasis umschließt hauptsächlich das Erkennen der Krankheit, ihr Vorkommen und die Therapiemöglichkeiten; im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden Fragen zur Epidemiologie und Diagnostizierbarkeit der Schistosomiasis untersucht. Um ein gezieltes Vorgehen auf mehreren Ebenen (s. S.6) gegen die Bilharziose zu ermöglichen, sind genaue Informationen über den Durchseuchungsgrad der Bevölkerung in endemischen Gebieten nötig. Exakte Angaben erfordern jedoch die Entwicklung trennscharfer diagnostischer Methoden, da der parasitologische Einachweis mit zunehmender Chronizität erschwert wird (KAGAN and PELLEGRINO, 1961) und somit falsch negative Ergebnisse liefert. Eine endgültige Diagnose hat sich daher auf mehrere Parameter zu stützen, die zusammen ein Befundmuster ergeben (SCHNITGER, 1975), das die Zuverlässigkeit der Diagnosestellung verbessern kann. Im folgenden wird untersucht, ob durch die gemeinsame Anwendung der Methoden: klinische Untersuchung, Urin- und Stuhluntersuchung, parasitologischer Nachweis, sowie der beiden immunologischen Verfahren Intradermaltest und indirekter Hämagglutinationstest eine bessere Absicherung der Diagnose "Schistosomiasis" möglich ist und somit genauere Aussagen über die Epidemiologie der Krankheit in einem endemischen Gebiet gemacht werden können. Bei letzterer interessiert hauptsächlich die Verteilung der Bilharziose in verschiedenen Geschlechts-,

Berufs- und Altersgruppen, um Aufschluß über Beginn und Zeitraum der Infektion sowie über Zusammenhänge zwischen Exposition und Infektion zu erhalten. Die Anwendung immunologischer Methoden eröffnet die Frage nach der Spezifität der verwendeten Antigene und ihrer eventuellen Präferenzen und nach dem Korrelationsmuster der Befunde. Besondere Beachtung erfordert der Unsicherheitsbereich (Überlappungsbereich, "Grauzone") zwischen den Diagnosen "sicher" infiziert bzw. "sicher" nicht infiziert und sein Verhalten bei der Verwendung mehrerer diagnostischer Methoden. Schließlich sollen einige Angaben über bestimmte Serumeigenschaften des untersuchten Kollektivs, deren Verteilung und immunologische Auffälligkeiten gemacht werden.

2. Material und Methoden

2.1. Untersuchungen in Mobai

Während eines dreimonatigen Studienaufenthaltes von Februar bis April 1975 an der Eastern Clinic von Dr. B.M. KOBBA in Mobai wurde ein Teil der zu referierenden Untersuchungen durchgeführt.

2.1.1. Zur Feldstruktur des Untersuchungsgebiets

Mobai, eine Stadt von ca. 2500 Einwohnern, liegt im Mandu-Chiefdom, Kailahun-District, in der Eastern Province von Sierra Leone (Westafrika). Das Klima ist bestimmt durch eine Regenperiode in den Monaten Mai bis Oktober mit einem jährlichen Niederschlagsmittel von ca. 2800 mm und einer Trockenperiode in der restlichen Zeit fast ohne Regen, die Temperatur schwankt um ein Jahresmittel von 26 °C (Fallstudie, 1972). Kultiviert wird im "Brandro-dungs-Wanderhackbau" hauptsächlich Reis (upland-rice), dazu einheimische Feldfrüchte, ganz überwiegend zum Eigenbedarf, der Übergang zum Überschwemmungsreisbau (swamp-rice) zeichnet sich ab; der Hauptlieferant tierischen Proteins stellt die Binnenfischerei dar, die von fast jeder Familie betrieben wird (Fallstudie, 1972).

Die Säuglingssterblichkeit (wegen der langen Stillzeit berechnet bis zum Alter von zwei Jahren) gehört mit ca. 250 Todesfällen auf 1000 Lebendgeburten zur höchsten der Welt (Fallstudie, 1972). Die Haupttodesursachen sind Tetanus neonatorum, Pneumonie, Kwashiorkor sowie Marasmus in Verbindung mit banalen Infektionen. Mit dem Bau von sanitären Einrichtungen (Tieflatrinen) wird seit Anlaufen eines Hygieneprogramms begonnen. Eine geschlossene zentrale Trinkwasserversorgung gibt es bisher nur in Teilen von Mobai, sonst wird das Trinkwasser aus Flüssen, Bächen und Wasserlöchern gewonnen. Die menschlichen Ausscheidungen werden traditionell "um die Ecke" abgesetzt. Dadurch sind die Voraussetzungen für viele infektiöse Zyklen gegeben. Endemisch sind Malaria, Schistosomiasis, Amöbiasis, verschiedene Filariosen

(KOBBA, mdl. Mitteil.). Die Eastern Clinic unter Leitung von Dr. KOBBA leistet die medizinische Versorgung der Bevölkerung und führt Gesundheitsprogramme durch (Vakzination, Schwangerenvorsorge, Mütterberatung, Gesundheitsaufklärung, u.v.m.), soweit es im Rahmen des Möglichen liegt.

2.1.2. Zusammensetzung des Probandenkollektivs

Als Stützpunkt diente das Labor der Eastern Clinic. Zur Untersuchung wurden stationäre und ambulante Patienten, Klinikpersonal, Studenten, interessierte Freiwillige und Schüler herangezogen. Die Quoten waren vor der Untersuchung festgelegt worden und sollten ca. 50 Probanden für jede der sechs Gruppen: 6 bis 12 Jahre, 13 bis 20 Jahre, ab 21 Jahre, jeweils männlich und weiblich, umfassen. Die Altersfeststellung erfolgte meist über Selbst- und Fremdbeurteilung, da die Benutzung des Geburtsdatums als Merkmal der Person hier unbekannt ist. Doch dürfte trotzdem eine ausreichend zuverlässige Alterseinteilung erfolgt sein. Auf die soziografische Zuordnung der Probanden wird weiter unten eingegangen.

2.1.3. Dokumentation der Daten

Auf einen vor der Untersuchung vorbereiteten Befundbogen wurden die relevanten Daten des jeweiligen Probanden eingetragen. Der Befundbogen gliederte sich in einen soziografischen, einen klinischen und einen Laborteil. Im ersten Teil wurden Name, Altersgruppe, Geschlecht, Geburtsort, Stammeszugehörigkeit und Wohnort eingetragen und, soweit möglich, einige Daten über Vater, Mutter, Geschwister und Kinder gewonnen; ausführlich wurde nach der beruflichen oder sonstigen Exposition für mögliche Bilharziose-Infektionen gefragt. Der klinische Teil dokumentierte allgemeine somatische Beschwerden und Befunde, Fragen nach vorausgegangener medikamentöser Therapie und beschäftigte sich ausführlich mit dem Auftreten charakteristischer Symptome intestinaler oder urogenitaler Schistosomiasis. Im letzten Teil wurden die Laborbefunde der Stuhl-, Urin- und Blutuntersuchungen sowie die Ergebnisse

der Intradermaltests festgehalten. Die Auswertung der Befundbogen erfolgte später.

2.1.4. Gewinnung der Seren

Von jedem Probanden wurden maximal 10 ml Venenblut mittels steriler Einmalspritze und -nadel aus der Ellenbeuge entnommen und zur Retraktion in Zentrifugenröhrchen gegeben. Nach ca. sechs Stunden Stehen bei Raumtemperatur wurde fünf Minuten bei ca. 1500 UpM zentrifugiert und das überstehende Serum in eine spezielle Einmalspritze¹⁾ aufgezogen. Nach Aufschrauben eines Einmalmikrofilters²⁾ und Aufsetzen einer Nadel wurde das Serum in ein Glasfläschchen³⁾ gefiltert. Diese Arbeiten geschahen unter möglichst sterilen Bedingungen, um eine Kontamination der Seren weitestgehend einzuschränken und auf konservierende Zusätze verzichten zu können. Bis zum Versand per Luftfracht lagerten die Seren ca. vier Wochen im Kühlschrank und wurden nach dem Eintreffen in Marburg bei -20°C bis zur weiteren Verwendung aufbewahrt.

2.1.5. Parasitologische und Laboratoriumsdiagnostik

Jeder Proband lieferte eine Urinprobe. Sie wurde mittels Mehrfachteststreifen⁴⁾ routinemäßig auf pH, Glucose, Mikrohämaturie, Proteinurie, Ketonkörper, Bilirubin und Urobilinogen untersucht. Makrohämaturie, Färbung, Trübung und Flockung wurden durch Augenschein festgestellt. Die Sedimentierung erfolgte mittels Handzentrifuge (1 min), die Sedimentbeurteilung durch ein Labormikroskop mit üblichen Vergrößerungsstufen. Dokumentiert wurden alle auffälligen Sedimentbefunde.

Die Frage nach Stuhlproben stieß erwartungsgemäß bei vielen Pro-

1) Plastikpak^R-Syringe 10 cc steril, Becton, Dickinson & Co., Rutherford, N.J.

2) Millex^R Disposable Filter Unit steril 0.22 µm, Millipore S.A. 78 Buc., France.

3) Rollrandfläschchen R 6,5 steril gebördelt mit Gummipfropfen.

4) Multistix^R Ames, Frankfurt/M.

banden auf Ablehnung bis Belustigung, nur ca. 20 % der Gefragten waren willens und in der Lage, eine Stuhlprobe zu liefern. Die Beurteilung der Proben erfolgte makroskopisch nach Farbe, Konsistenz, Blut- und Schleimgehalt, außerdem wurde mindestens ein Nativausstrich angefertigt (SWARTZWELDER et al., 1970) sowie ein Anreicherungsverfahren nach der Methode von TELEMANN (ENGELBRECHT et al., 1965) durchgeführt und mikroskopisch auf Parasiten und -eier untersucht. In Anlehnung an die von ENGELBRECHT et al. (1965) beschriebene Modifikation wurde Äther und Xylol zu gleichen Teilen und 5%ige Essigsäure verwendet. Einige Probanden lieferten aufgrund umfangreicherer ambulanter Befunderhebung noch Werte des Hämoglobingehalts, der Blutkörperchensedimentationsgeschwindigkeit und der Leukozytenzahl. Von allen Probanden wurden außerdem im Rahmen einer weiteren Dissertationsarbeit die Blutgruppe des ABO-Systems, der Rh-Faktor sowie die Serumeigenschaften Gc, Haptoglobin und Transferrin bestimmt (BEESE-VAN LAERE, 1976).

2.1.6. Intradermaltest

Bei allen Probanden wurde ein Hauttest auf Bilharziose mit Schistosoma-Antigen aus adulten *S. mansoni*¹⁾ und aus adulten *S. haematobium*-²⁾ Würmern durchgeführt. Die Herstellung des Antigens beschreiben ENDERS et al. (1974a).

Mit sterilen Tuberkulin-Spritzen 1,0 ml und Einmalnadeln (Nr.18) wurden jeweils exakt 0,05 ml der beiden Antigene intradermal in die Adduktorenseiten beider Unterarme injiziert. Als Kontrolle diente eine gleiche Menge der im Test-Satz befindlichen phosphatgepufferten NaCl-Lösung, die bei jedem Probanden in ausreichendem Abstand zu einer der beiden Antigeninjektionsstellen injiziert wurde. Fünfzehn Minuten später erfolgte das Ablesen der Reaktionen durch Übertragung der mit Kugelschreiber umrandeten Indurationsfläche auf alkoholfeuchtes Filterpapier, wie es ENDERS (1974)

1) Test Kit^R Schistosoma-Skin Test-Antigen, K-Nr: S 58 A
Behringwerke AG., Marburg/L. (im Handel)

2) Schistosoma haematobium-Antigen, K-Nr: SH 3,
Behring-Werke AG., Marburg/L. (nicht im Handel)

empfiehlt. Das Ausmessen der Indurationen mittels transparenter Folie nach KAGAN and PELLEGRINO (1961) und die Dokumentation auf dem Befundbogen erfolgten später.

2.2. Untersuchungen in Marburg

Alle Untersuchungen an den in Mobai gewonnenen Seren wurden in Laboratorien der Behring-Werke AG. in Marburg/L. durchgeführt.

2.2.1. Indirekter Hämagglutinationstest

Der indirekte Hämagglutinationstest (IHA) (BOYDEN, 1951; KAGAN, 1955; KAGAN and PELLEGRINO, 1961) wurde mit einer serumsparenden Mikromethode durchgeführt¹⁾, wie sie ENDERS (1974) beschreibt. Auf einer Mikrotitrationsplatte wurden jeweils sieben Probandenserum und ein Schistosomiasis-positives Kontrollserum bekannter Titerhöhe aufgetragen. Durch die Vorlage unverdünnter Seren ergab sich eine geometrische Verdünnungsreihe von 1:2 bis 1:4096. Alle Seren wurden mit zwei verschiedenen IHA-Reagenzien getestet: a) Schistosomiasis-IHA-Reagenz SM 42²⁾, lyophilisierte, tanninisierte Schaferythrozyten, die mit Antigen aus adulten *S. mansoni* von künstlich infizierten Mäusen sensibilisiert waren, und b) Schistosomiasis-IHA-Reagenz SH 3³⁾, bei dem das Antigen aus adulten *S. haematobium*, ebenfalls von Mäusen, stammt. Als Dilutionspufferlösung diente für SM 42 ein Tris-HCl-Puffer plus 1 m NaCl (pH 8,0) mit Zusatz von 1% normalem Kaninchen-Serum und für SH 3 ein Glycocoll-Puffer (pH 8,2). Nach Mischen auf dem Vibrationsstisch ruhten die Platten für drei Stunden bei Raumtemperatur, danach erfolgte das Ablesen der Reaktionen unter dem Spiegel. Diejenige Serumverdünnung, bei der eine vollständige Agglutination noch sichtbar war, wurde als Titerhöhe des betreffenden Serums auf vorbereitete Protokollbögen eingetragen.

1) Microtiter^R-System, Flow Laboratories, Rockville/USA

2) Test-Kit Schistosomiasis-IHA-Reagent, Behring-Werke AG., Marburg/L. (im Handel)

3) Laborpräparat, Behring-Werke AG, Marburg/L. (nicht im Handel)

2.2.2. Zuverlässigkeitskontrolle

Etwa zweieinhalb Monate nach Durchführung der beschriebenen IHA-Testung erfolgte an 31 zufällig ausgewählten Seren eine Wiederholungsuntersuchung mit IHA-SH3-Reagenz und zugehörigem Puffer, sowie mit nativen, tanninisierten Schaferythrozyten, die mit Antigen aus adulten *S. mansonii* sensibilisiert waren, wobei als Puffer phosphatgepufferte NaCl-Lösung (pH 7,2) mit Zusatz von 1% normalem Kaninchen-Serum diente.

2.2.3. Gültigkeitskontrolle

Als Kontrollseren wurden die Proben von 100 gesunden Blutspendern aus Marburg verwendet, die sich mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit niemals mit Schistosomiasis infiziert haben konnten. Die Untersuchung erfolgte mit Schistosomiasis-IHA-Reagenz SH 3 und Glycocoll-Puffer (pH 8,2) zur Feststellung des Bereichs der unspezifischen Agglutination.

2.2.4. Elektrophorese und quantitative Bestimmung der Serumproteine

Eine elektrophoretische Auftrennung der Proteinfractionen (Albumin, α_1 , α_2 , β , γ -Globulin) erfolgte mit einer Mikroelektrophoresetechnik auf transparentisierter Zelluloseazetatfolie nach dem BECKMAN-Mikrozonen-System (GRUNEBAUM et al., 1963; ZEC and DURRUM, 1963) und einem GILFORD-Scanner. Alle Seren wurden mit dieser Methode untersucht und die Relativwerte der Fraktionen, in Prozentzahlen ausgedrückt, aufgezeichnet. An zehn ausgewählten Seren wurde eine quantitative Gesamtproteinbestimmung nach der Biuret-methode (FRANK und KOECHER, 1950) durchgeführt.

2.2.5. Quantitative Bestimmung der Immunglobuline

Mit der einfachen radialen Immundiffusionsmethode (MANCINI et al., 1965; BECKER et al., 1968) wurden quantitative Immunglobulinbe-

stimmungen für IgA, IgG, IgM und IgE durchgeführt. Die Höhe der Immunglobulinkonzentrationen von A, G und M wurde für 23 zufällig ausgewählte Probandenseren auf den entsprechenden Immundiffusionsplatten¹⁾ ermittelt. In die Auftragstellen der Platten kamen jeweils 5 µl des zugehörigen Standards²⁾, zur IgA-Bestimmung Kontrollserum³⁾ und Probandenserum in der Verdünnung 1:2, zur IgG-Bestimmung Kontrollserum³⁾ und Probandenserum in der Verdünnung 1:10 sowie für IgM beides unverdünnt. Nach der vorgesehenen Diffusionszeit wurden die Präzipitate ausgemessen und, auf mg/100 ml umgerechnet, notiert.

Die Bestimmung der IgE-Konzentrationen erfolgte auf Immundiffusionsplatten⁴⁾ mit 7,5% Anti-Human-IgE-Serum vom Kaninchen, sie wurde an 61 Probandenseren durchgeführt, die als repräsentativ für die Gesamtstichprobe gelten können. Nach Fällung der Lipoproteine mit 5%iger Dextransulfat⁵⁾-Lösung (15 min zentrifugieren bei ca. 5000 UpM) wurden jeweils 20 µl Probanden- sowie Standardserum⁶⁾ in den Verdünnungen 1:1, 1:2, 1:4 in die Auftragstellen der Platten eingefüllt. Nach 96stündiger Diffusionsdauer wurden die Präzipitate ausgemessen und die errechneten Konzentrationen in Einheiten (E)/ml notiert.

2.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte teils mit programmierbaren, ausdrückenden Rechnern, teils mit einem elektronischen Tischrechner. Die statistischen Methoden werden im einzelnen bei der Darstellung der Ergebnisse besprochen.

-
- 1) Tri-Partigen^R Immundiffusionsplatten, Behring-Werke AG.
(für IgA: K-Nr: 3214; für IgG: K-Nr: 3256; IgM: K-Nr: 3227)
 - 2) Standard (human) I, II, III, Behringwerke (für IgA: K-Nr: 274 E; für IgG: K-Nr: 375 B; für IgM: K-Nr: A 175)
 - 3) Kontrollserum für Tri-Partigen^R-Immundiffusionsplatten, K-Nr: 130 P
 - 4) LC-Partigen^R-Immundiffusionsplatten, K-Nr: 18875, Sonderproduktion, Behringwerke
 - 5) Sodium Dextran Sulphate 2000, Pharmacia, Uppsala/Schweden
 - 6) IgE-Standard-Serum (human), K-Nr: 573 H, Behringwerke

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologie der Schistosomiasis im Gebiet von Mobai

3.1.1. Soziografische Daten der untersuchten Stichprobe

Von insgesamt 310 Personen liegen vollständige Fragebogendaten zur Epidemiologie vor. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und Interpretierbarkeit der Daten werden die Probanden nach Alter und Geschlecht gruppiert (Tab.1).

	6 - 12 J.	13 - 20 J.	ab 21 J.	gesamt
männlich	56	47	58	161
weiblich	52	44	53	149
gesamt	108	91	111	310

Tabelle 1: Verteilung der Probanden nach Alter und Geschlecht

Die 145 untersuchten Schüler der muslimischen und christlichen Schulen wohnen in und im nächsten Umkreis von Mobai, desgleichen 66 Probanden anderer Gruppen. Die restlichen 99 Probanden stammen aus dem Einzugsgebiet der Eastern Clinic, das in Abb.1 dargestellt ist. Die Berufsstruktur der Stichprobe zeigt Tab.2.

	6-12 J.		13-20 J.		ab 21 J.		gesamt	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.		
Landarbeiter(innen)			5	12	28	29	74	24%
"Hausfrauen"				15		18	33	11%
Klinikspersonal			5	4	10	3	22	7%
Handwerker			3		6		9	3%
Händler(innen)					1	2	3	1%
öffentl.Bedienstete					13		13	4%
Studenten u.Schüler	56	52	34	13			155	50%
								100%

Tab. 2: Berufe und Tätigkeiten



Abb.1: Karte des Einzugsbereichs der Eastern Clinic und Lage Mobais in Sierra Leone (Ausschnitt).
Quelle: Series G442 sheet Sierra Leone, Ed. 7-GSGS, D Survey, Ministry of Defense, U.K., (1968)

3.1.2. Allgemeiner Gesundheitszustand, Nebenfunde

Zwei Probanden (weniger als 1%) befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer Behandlung, ungefähr ein Drittel suchte die Klinik als ambulante Patienten auf, der Hauptteil der Probanden war z.Zt. nicht in ärztlicher Behandlung. Bei mindestens 24 (= 28%) der Frauen über 15 Jahren bestand eine Schwangerschaft. In 13 Fällen wurde bei Frauen *Trichomonas vaginalis* gesehen, acht Probanden waren erkannte Sichelzellkranke. Diabetes, Gonorrhoe und Hautmykosen wurden in einigen Fällen festgestellt. Weitere Erhebungen ergaben je acht Fälle von *Ankylostoma duodenale* und *Amöbiasis*. Nach all diesen Befunden wurde nicht systematisch gesucht, bei gezielter Diagnostik kann mit weitaus höheren Morbiditätszahlen gerechnet werden. Bei vier Probanden konnte eine kürzlich durchgeführte Schistosomiasis-Therapie mit Stibophen¹⁾ eruiert werden. Diese Probanden (2 Männer über 21 Jahre, je ein Mann und eine Frau 13-20 Jahre) entfallen bei der weiteren Darstellung. Insgesamt 23 Probanden gaben Beschwerden im Sinne einer Dysurie an.

3.1.3. Stuhlbefunde

Die mikroskopische Untersuchung der von 62 Probanden teilweise recht umständlich zu erhaltenden Stuhlproben ermöglichte in keinem Fall den parasitologischen Nachweis von *S. mansoni*-Eiern.

3.1.4. Urinbefunde

Eine ausgeprägte Makrohämaturie war in 19 Fällen (= 6.1%) zu sehen. Die Ergebnisse der halbquantitativen Urinuntersuchungen und der mikroskopischen Untersuchung der Urinsedimente sind der Übersichtlichkeit halber in Tab.3 dargestellt.

1) Fuadin^R, Bayer

	6 - 12 J.		13 - 20 J.		ab 21 J.		gesamt
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	
Mikrohämaturie	41.1	40.4	40.4	50.0	8.6	35.8	35.1
Proteinurie	58.9	53.8	80.8	61.4	44.8	79,2	62.6
Bakteriurie	16.1	19.2	6.4	9.1	8.6	5.7	11.0
Epithelzellen	32.1	32.7	42.6	22.7	12.1	35.8	29.4
Leukozyten	41.1	44.2	46.8	25.0	12.1	20.8	31.3
Anzahl N	56	52	46	43	56	53	306

Tab. 3: Urinbefunde. Relative Häufigkeiten in Prozent.
Mehrfachbefunde möglich.

Der mikroskopisch-parasitologische Nachweis von *S. haematobium*-Eiern im Urinsediment galt als geführt, wenn in mindestens einem von drei Urinsedimenten eines Probanden mindestens ein Ei mit sichtbarem Miracidium gefunden wurde. Bei den allermeisten mikroskopisch positiven Probanden waren jedoch massenhaft Eier von *S. haematobium* zu sehen, so daß nur selten mehr als ein Sediment von einem Probanden untersucht werden mußte. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der parasitologisch positiven Befunde sind in Tab.4 dargestellt. Die Prozentangaben beziehen sich auf den Umfang der jeweiligen Gruppe.

	6 - 12 J.		13 - 20 J.		ab 21 J.		gesamt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
männlich	31	55.4	24	52.2	15	26.8	70	44.3
weiblich	20	38.5	18	41.9	21	39.6	59	39.9
gesamt	51	47.2	42	47.2	36	33.0	129	42.2

Tab. 4: Absolute und relative Häufigkeiten des parasitologischen Nachweises von *S. haematobium*-Eiern im Urinsediment.

Bei einem ca. 50jährigen Mann wurden im Urinsediment neben massenhaft *S. haematobium*-Eiern durch vier Beurteiler eindeutig mehrere Eier von *S. mansoni* mit sichtbarem Miracidium identifiziert. Wiederholte Stuhluntersuchungen bei diesem Probanden erbrachten jedoch keinen Nachweis von *S. mansoni*-Eiern. Auf die Kasuistik dieses Mannes wird unten noch eingegangen.

3.2. Ergebnisse des Intradermaltests

3.2.1. Lokale Reaktionen bei Applikation der Hauttest-Antigene

In keinem Fall trat nach Applikation der Kontroll-Lösung eine Hautreaktion auf, abgesehen von der Bildung einer kleinen Quadrel, die der injizierten Flüssigkeitsmenge entsprach. Ein Großteil der Probanden mit Indurationen über 1 cm^2 klagte über mäßigen bis überaus starken Juckreiz an den Injektionsstellen beider Test-Antigene, der teilweise die lokale Applikation einer Antipruritus-Salbe erforderlich machte. Die Probanden mit sehr starkem Juckreiz litten gewöhnlich mehrere Tage darunter. Bei vier Jungen und drei Mädchen im Alter bis zu 14 Jahren mit Indurationen zwischen 0.8 und 1.4 cm^2 bildeten sich an den Injektionsstellen beider Antigene innerhalb einer Woche lokale Entzündungsherde aus. Bei einem Jungen entwickelten sich daraus Hautulcerationen von Haselnußgröße, die nur zögernd im Verlauf von vier Wochen granulierten. Bei allen sieben Kindern war der parasitologische Nachweis von *S. haematobium*-Eiern erbracht. Der oben erwähnte Proband mit atypischer, kombinierter Schistosomiasis zeigte direkt nach der Injektion beider Test-Antigene eine stark juckende Indurationsbildung mit irregulären, pseudopodienartigen Ausläufern bis zu 6 cm Länge, die sich fast über die gesamte Adduktorenseite der Unterarme erstreckten. Nach 15 min war die ablesbare Fläche beider Indurationen auf weit über 10 cm^2 ausgedehnt, nach einer Stunde begann sich diese überaus heftige Reaktion zurückzubilden.

Neben diesem Fall zeigten weitere fünf Männer, die wahrscheinlich alle älter als 45 Jahre waren, ebenfalls eine überstarke Hautreaktion. Das *S. haematobium*-Antigen ergab Indurationen von 4.0 bis 5.4 cm^2 ($\bar{x} = 4.9 \text{ cm}^2$), das *S. mansoni*-Antigen zeigte schwächere Reaktionen von 1.2 bis 6.2 cm^2 ($\bar{x} = 3.4 \text{ cm}^2$). Nur bei einem dieser sechs Männer, die in der statistischen Auswertung gesondert betrachtet werden, fanden sich *S. haematobium*-Eier.

3.2.2. Verteilung der Intradermaltest-Indurationen.

In Abb.2 werden die Häufigkeiten der verschiedenen Indurationsflächen für die gesamte Stichprobe ($N = 300$), getrennt nach Reaktionen auf *S. haematobium*-Antigen (SH) und *S. mansoni*-Antigen (SM) dargestellt.

Die vom Hersteller empfohlenen und von ENDERS et al. (1974a) erarbeiteten Kriterien sehen eine Indurationsfläche größer/gleich 1 cm^2 als positiv im Sinne einer erfolgten Schistosomiasis-Infektion an. Die Aufgliederung der Befunde nach diesem Kriterium, getrennt nach Alter und Geschlecht, ergibt die in Tab.5 dargestellten absoluten und relativen Häufigkeiten des Verdachts auf Schistosomiasis, diagnostiziert durch SH- und SM-Intradermaltest-Reagenz.

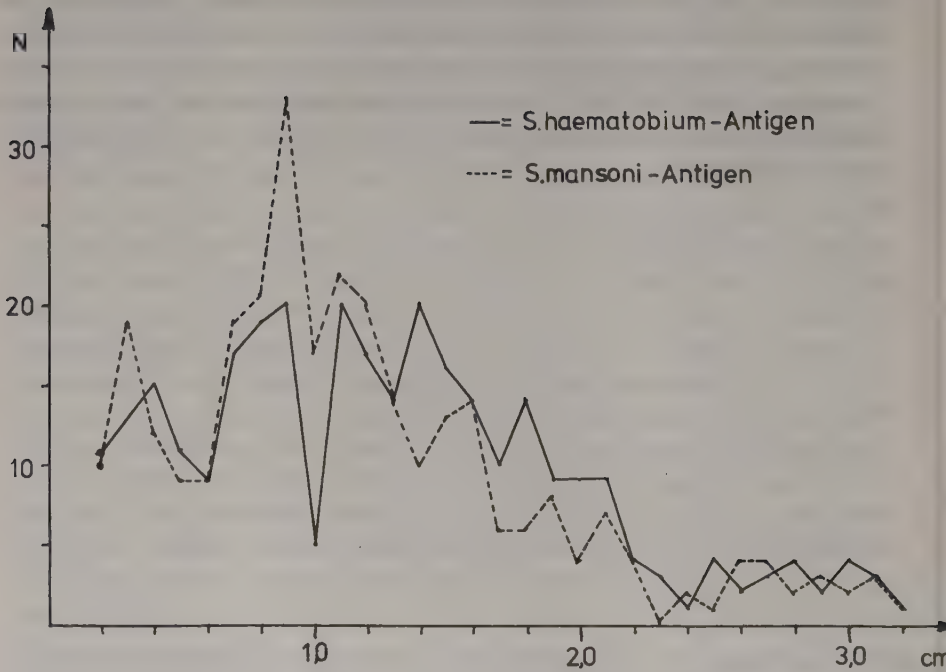


Abb.2: Verteilung der IDT-Indurationen in der Gesamtstichprobe.

	S.haematobium-Antigen			S.mansoni-Antigen		
	männl.	weibl.	gesamt	männl.	weibl.	gesamt
6-12 J.	35	20	55	31	16	47
	62.5	38.5	50.9	55.4	30.8	43.5
13-20 J.	34	25	59	31	21	52
	73.9	58.1	66.3	67.4	48.8	58.4
ab 21 J.	33	39	72	31	37	68
	66.0	73.6	69.9	62.0	69.8	66.0
gesamt	102	84	186	93	74	167
	67,1	56.8	62.0	61.2	50.0	55.7

Tab. 5: Absolute und relative Häufigkeiten der Indurationen ab 1 cm². Prozentangaben bezogen auf den Umfang der betreffenden Gruppen

Das graphische Verteilungsmuster der Indurationen in den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen ist aus Abb.3 ersichtlich.

3.2.3. Korrelationen zwischen homologem und heterologem Antigen

Der Intradermaltest (IDT) liefert für jeden Probanden ein Wertepaar der Indurationen nach Injektion von SH- und SM-Antigen. Die Wertepaare sind, getrennt nach Alter und Geschlecht, in Abb.4 dargestellt, wobei die Indurationen des SM-Antigens um die Bezugskurve des SH-Antigens streuen. Die Abb.4 zeigt die graphische Darstellung der Korrelationen zwischen beiden Antigenen, erlaubt jedoch noch keine genaue Aussage über die tatsächliche zahlenmäßige Verknüpfung der Meßwertpaare. Zu diesem Zweck wurden Korrelationskoeffizienten der linearen Maßkorrelation nach BRAVAIS-PEARSON (HAYS, 1963) berechnet. Die Voraussetzungen der Binnormalität und Linearität konnten als erfüllt gelten.

Die Korrelationskoeffizienten (r) der sechs Gruppen liegen zwischen $r = 0.566$ und $r = 0.932$ (s. Abb.4), die Determinationskoeffizienten ($D = r^2$) ("Bestimmtheitsmaß" nach WEBER, 1967) als Maß der Festlegung der Varianz beider Variablen liegen zwischen $D = 0.320$ (= 32.0%) und $D = 0.869$ (= 86.9%).

Die Prüfung der Korrelationskoeffizienten auf Abweichung von Null

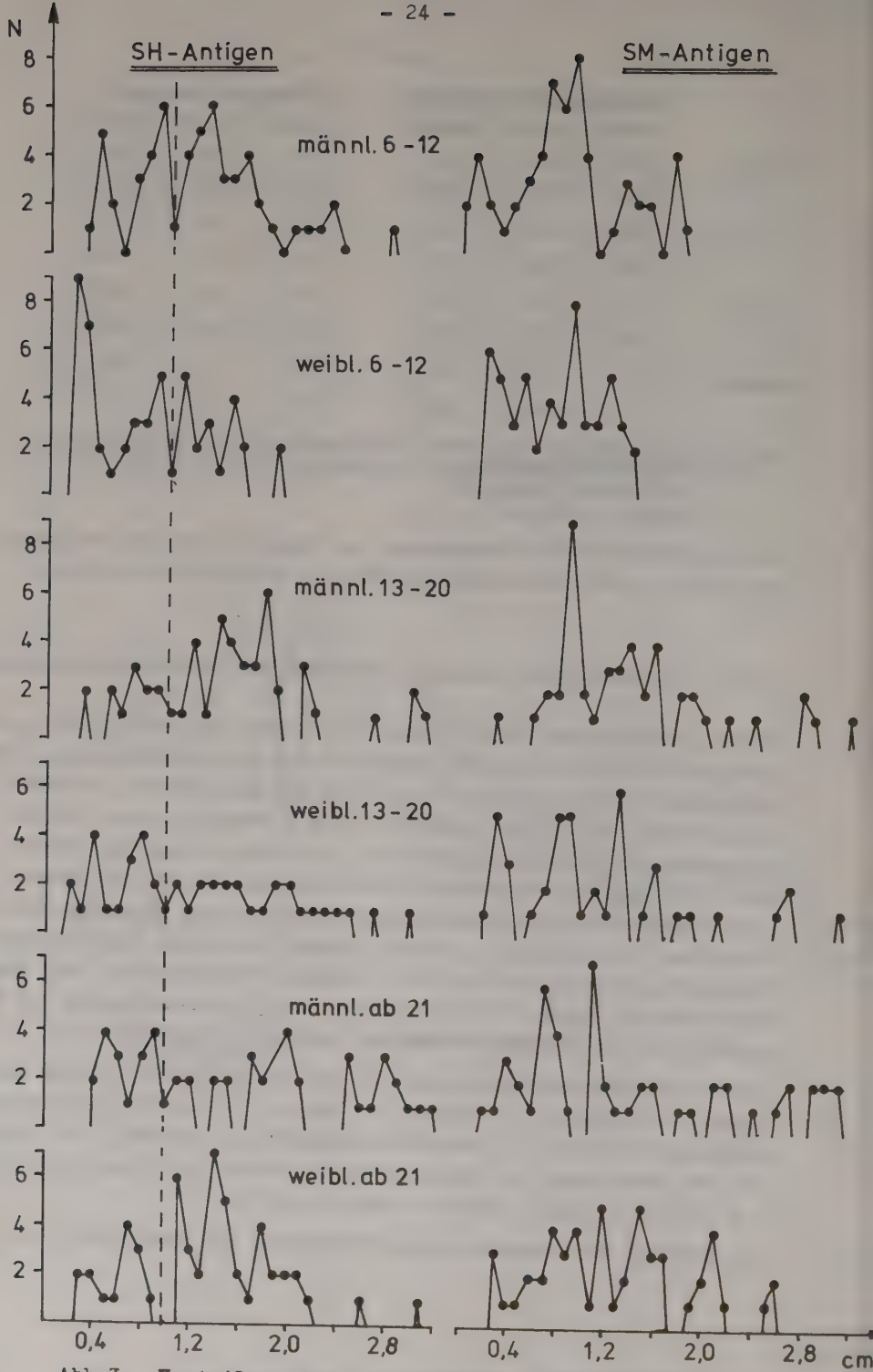


Abb.3: Verteilung der Indurationen in den Gruppen.

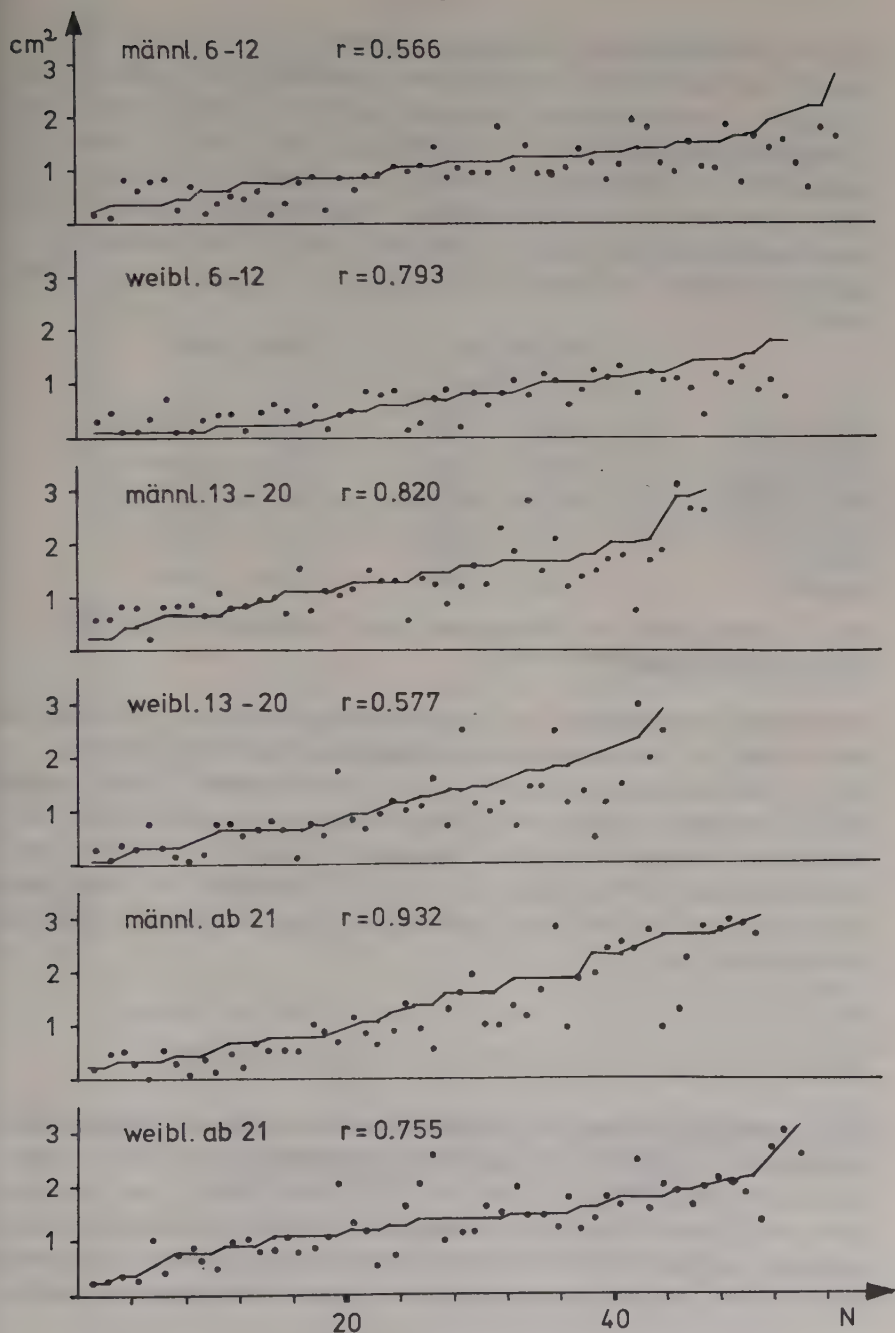


Abb.4: Schwankung der SM-Antigen-Indurationen (Punkte) um die SH-Antigen-Indurationen. Zugehörige Korrelationskoeffizienten (r).

in der Grundgesamtheit (CLAUSS und EBNER, 1971) erlaubt den Schluß, daß mit einer statistischen Sicherheit von mindestens 95 % alle Korrelationskoeffizienten positiv von Null verschieden sind. Große Indurationen von SH-Antigen sind also gesichert mit ebensolchen von SM-Antigen verknüpft und umgekehrt. Über den zahlenmäßigen Betrag der verschiedenen Indurationen ist damit allerdings keine Aussage gemacht, denn Tab.6 zeigt, daß zumindest einige Parameter des SM-Antigens niedriger liegen als bei SH-Antigen.

	SH-Antigen		SM-Antigen	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
männl. 6-12	1.20	0.55	1.02	0.48
weibl. 6-12	0.82	0.52	0.75	0.37
männl. 13-20	1.47	0.69	1.41	0.65
weibl. 13-20	1.28	0.70	1.14	0.70
männl. ab 21	1.60	0.87	1.43	0.87
weibl. ab 21	1.33	0.58	1.33	0.60
gesamt	1.28	0.70	1.17	0.67

Tab.6: Mittelwerte und Streuungen der Indurationen nach SH- und SM-Antigen in cm^2

Eine genaue Beurteilung der Mittelwertsunterschiede erfolgte mit dem t-Test für korrelierende Stichproben (CLAUSS und EBNER, 1971). Die Varianzhomogenität wurde nach FERGUSON (1966) geprüft und ist gegeben. Signifikante Mittelwertsunterschiede sind bei männlichen Probanden von 6-12 und ab 21 Jahren ($P = 0.01$), sowie bei Frauen von 13-20 Jahren ($P = 0.05$) vorhanden. Die drei restlichen Gruppen weisen keine statistisch gesicherten Mittelwertsunterschiede auf.

3.2.4. Parasitologischer Befund und Indurationsmaße

Die Gesamtverteilung der Indurationsmaße, getrennt nach parasitologisch positiven und negativen Probanden, zeigt Abb.5. Die deutliche Zweigipfligkeit der Indurationen unter 1 cm^2 erklärt sich durch die Mittelwertsunterschiede in den einzelnen Altersgruppen. Zu beachten sind ferner die Verteilungen der Indurationen ab 1 cm^2 in der parasitologisch negativen Gruppe und unter

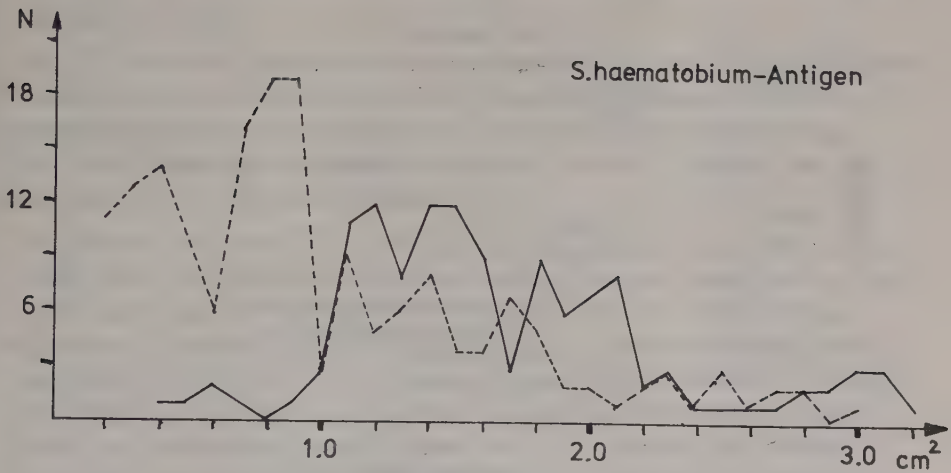
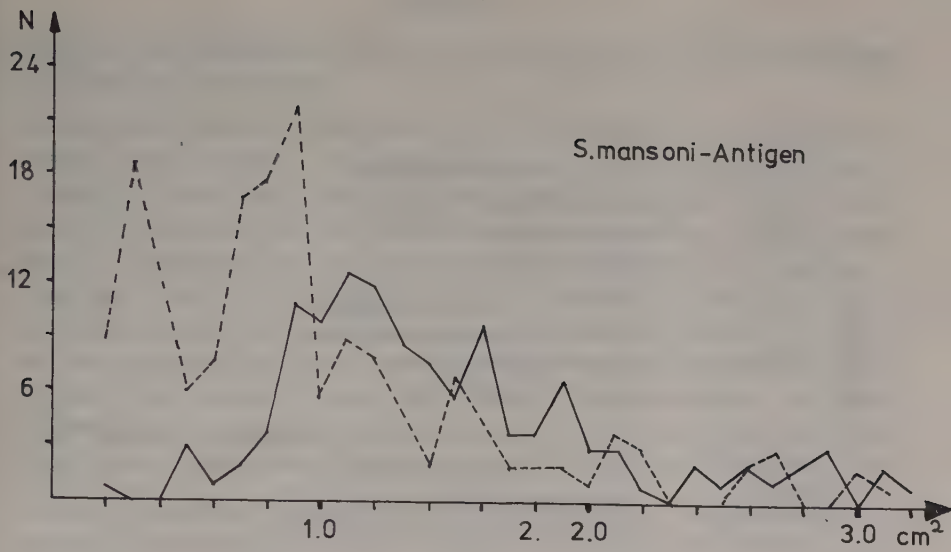


Abb.5: Hauttest-Indurationen bei parasitologisch positiven (durchgezogene Linien) und negativen (gestrichelte Linien) Probanden für beide Antigene.

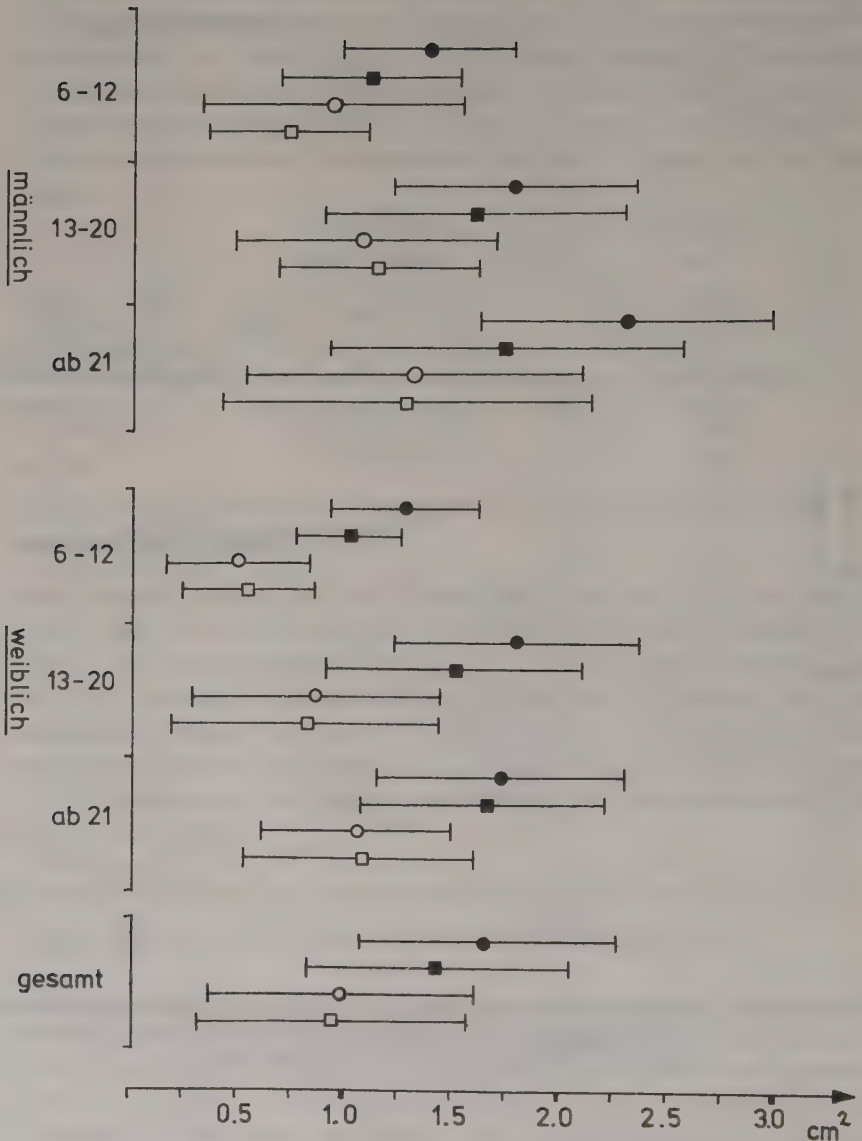


Abb.6: Mittelwerte und einfache Streuungsbereiche der Indurationsflächen bei parasitologisch positiven (schwarz) und negativen (weiß) Probanden für SH-Antigen (Kreise) und SM-Antigen (Quadrate).

1 cm² in der parasitologisch positiven Gruppe. Auf diese Befunde wird später eingegangen.

Die Betrachtung der Mittelwerte und Streuungen in den einzelnen Alters-, Geschlechts- und parasitologischen Befundgruppen (Abb. 6) verdeutlicht Unterschiede in der Meßgenauigkeit beider Antigene. Alle Mittelwerte der mit SM-Antigen induzierten Indurationen liegen in den Gruppen der parasitologisch positiven Probanden niedriger als die von SH-Antigen. Die Überprüfung der Mittelwertsunterschiede erfolgte mit dem t-Test für korrelierende Stichproben bei vorhandenen Voraussetzungen der Varianzhomogenität. Mit Ausnahme der Gruppe "Frauen ab 21 Jahre" unterscheiden sich alle Gruppen und die Gesamtstichprobe hinsichtlich ihrer Mittelwerte statistisch signifikant voneinander ($P = 0.04$ bis unter $P = 0.001$).

Die gleichermaßen durchgeführte Überprüfung der Probanden ohne parasitologischen Einachweis ließ nur in der Gruppe "Jungen 6-12 Jahre" die Mittelwertsunterschiede statistisch schwach bedeutsam werden ($P = 0.06$).

Bei 16 (= 12.6%) parasitologisch positiven Probanden lieferte das SM-Antigen falsch negative Werte (Induration unter 1 cm²) bei zugehörigen Werten des SH-Antigens über 1 cm², in sechs Fällen (= 4.7%) waren beide Ergebnisse falsch negativ, keinmal war SH-Antigen allein falsch negativ.

Das SH-Antigen deckt sich in 121 von 127 Fällen (= 95.3%) mit einem positiven parasitologischen Befund von *S. haematobium*, das SM-Antigen nur in 105 Fällen (= 82.7%). Vier der sechs falsch negativen SH-Antigen-Werte betrafen die Altersgruppe 6-12 Jahre und zwei die Frauen ab 21 Jahren. 65 von 173 Probanden (= 37.6%), bei denen keine Schistosomen-Eier nachgewiesen werden konnten, boten auf SH-Antigen Indurationen ab 1 cm², ebenso 62 Probanden (= 35.8%) auf SM-Antigen. Tab.7 liefert eine Gesamtübersicht des Zusammenhangs von parasitologischem Befund und Indurationsgröße. Die Prozentangaben beziehen sich auf den jeweiligen Gruppenumfang.

		SH-Antigen		SM-Antigen	
		über 1cm ²	unter 1cm ²	über 1cm ²	unter 1cm ²
6-12 J.					
männl.	+	51.8	3.6	46.6	8.9
N=56	-	10.7	33.9	8.9	35.8
weibl.	+	34.7	3.8	25.0	13.5
N=52	-	3.8	57.7	5.8	55.7
13-20 J.					
männl.	+	52.2	0.0	43.5	8.7
N=46	-	21.7	26.0	23.9	23.9
weibl.	+	41.9	0.0	37.2	4.7
N=43	-	16.2	41.9	11.6	46.5
ab 21 J.					
männl.	+	26.0	0.0	22.0	4.0
N=50	-	40.0	34.0	40.0	34.0
weibl.	+	35.8	3.8	35.8	3.8
N=53	-	37.8	22.6	34.0	26.4
gesamt	+	40.3	2.0	35.0	7.3
N=300	-	21.7	36.0	20.7	37.0

Tab. 7: Zusammenhang von parasitologischem Befund und Indurationsgröße bei Verwendung verschiedener Hauttest-Antigene.
Prozentangaben bezogen auf den jeweiligen Gruppenumfang

3.2.5. Trennschärfe des *S. haematobium*-Antigens

Obwohl das SH-Antigen mit hoher Treffsicherheit parasitologisch positive Probanden identifizieren kann, liefert es dennoch eine Reihe von scheinbar "falsch positiven" Befunden bei parasitologisch negativen Probanden. Da die Schwierigkeit des parasitologischen Nachweises bei chronischer Schistosomiasis bekannt ist, muß die Trennschärfe der Methode bestimmt werden. Der punktbiserial Korrelationskoeffizient r_{pbis} (CLAUSS und EBNER, 1971) drückt das Maß der Zugehörigkeit einer Meßwertreihe zu zwei je alternativen Merkmalsklassen aus, hier: die Enge des Zusammenhangs zwischen der Indurationsgröße und den beiden Merkmalsklassen parasitologisch positiv oder negativ.

Die errechneten Koeffizienten nehmen für die sechs Gruppen Werte von $r_{pbis} = 0.40$ bis $r_{pbis} = 0.69$ an. Alle Koeffizienten sind bei Absicherung gegen Null mit einer statistischen Sicherheit von mindestens 99 % ($P = 0.01$) von Null verschieden, d.h. es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Indurationsgröße nach SH-Antigen und parasitologischem Befund. Auch die Prüfung der Mittelwertsunterschiede der parasitologisch positiven gegen negative Probanden mit dem t-Test (CLAUSS und EBNER, 1971) ergibt bei allen Gruppen statistisch abgesicherte Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens $P = 0.01$.

Für die Beurteilung eines Einzelfalles reichen diese Daten allerdings nicht aus, denn, wie ein Blick in Abb.7 zeigt, sind die Überlappungsbereiche der parasitologischen Befundgruppen noch recht groß.

3.2.6. Intradermaltest bei behandelten Probanden

Vier Probanden, drei Männer und eine Frau älter als 18 Jahre, die kürzlich eine Bilharziose-Therapie erhalten hatten und parasitologisch negativ waren, boten Indurationen von 1.7 bis 2.0 cm² bei SH-Antigen und von 1.7 bis 2.5 cm² bei SM-Antigen.

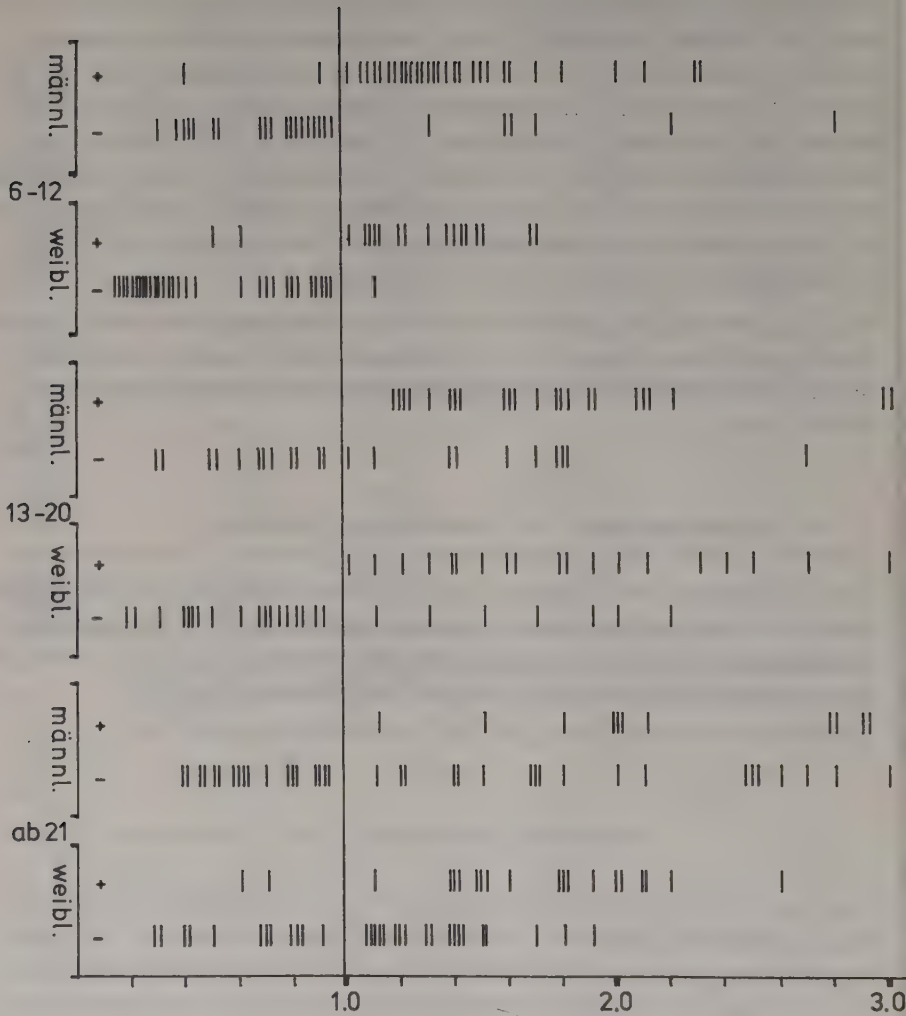


Abb.7: Unsicherheits- bzw. Überlappungsbereich der Intra-dermaltest-Indurationen bei parasitologisch positiven (+) und negativen (-) Probanden der einzelnen Gruppen.

3.3. Der indirekte Hämagglutinationstest (IHA)

3.3.1. Statistische Überlegungen

Der Indirekte Hämagglutinationstest (IHA) liefert in der durchgeführten Form als Ausgangsdaten Titerwerte der geometrischen Reihe 2^0 bis 2^{12} , denen Serumverdünnungen von 1:1 bis 1:4096 entsprechen. Durch dekadische Logarithmierung der Titerwerte erhält man eine Skala mit festem Nullpunkt und gleichen Abständen ($0 \cdot \log 2$ bis $12 \cdot \log 2$). Diese Skala ist ihrer Struktur nach metrisch, denn sie kann als zusammengesetzt aus genügend vielen (und kleinen) Verdünnungsstufen angesehen werden, die lediglich aus Gründen einer ökonomischen Testdurchführung auf 12 Stufen reduziert sind. Die Verrechnung der IHA-Daten erfolgte in ihrer logarithmierten Form.

3.3.2. Verteilung der IHA-Titer

In der Tab.8 sind die relativen Häufigkeiten in Prozent der verschiedenen IHA-Titer in den einzelnen Gruppen bei Verwendung von SH- und SM-Antigen dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden alle Häufigkeiten ab 10 % eingerahmt. Bei Verwendung des SH-Antigens werden deutlich höhere Titer erreicht, was auch der unterschiedliche Kurvenverlauf in Abb.8 demonstriert.

SH-Antigen

Alter Geschl. N	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096
6-12	m	56	7.1	7.1	14.3	12.5	7.1	25.0	10.7	8.9	5.4	-	1.8
	w	52	1.9	9.6	21.2	23.1	15.4	13.5	7.7	3.8	3.8	-	-
13-20	m	46	-	2.2	10.7	21.7	4.3	17.4	17.4	13.0	4.3	2.2	4.3
	w	43	4.7	9.3	14.0	25.6	4.7	11.6	16.3	2.3	4.7	4.7	-
ab 21	m	50	2.0	6.0	12.0	22.0	8.0	14.0	22.0	6.0	2.0	2.0	-
	w	53	1.9	-	1.9	13.2	18.9	20.8	18.9	9.4	7.5	3.8	1.9

SM-Antigen

Alter Geschl. N	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024	1:2048	1:4096
6-12	m	56	10.7	39.3	19.6	12.5	14.3	3.6	-	-	-	-	-
	w	52	7.7	32.7	23.1	32.7	1.9	1.9	-	-	-	-	-
13-20	m	46	4.3	21.7	37.0	23.9	8.7	2.2	-	-	2.2	-	-
	w	43	4.7	23.3	32.6	18.6	9.3	7.0	2.3	2.3	-	-	-
ab 21	m	50	6.0	34.0	36.0	16.0	6.0	2.0	-	-	-	-	-
	w	53	7.5	11.3	37.7	24.5	11.3	5.7	1.9	-	-	-	-

Tab. 8: Relative Häufigkeiten der IHA-Titer bei Verwendung von SH- und SM-Antigen. Prozentzahlen bezogen auf den jeweiligen Gruppenumfang

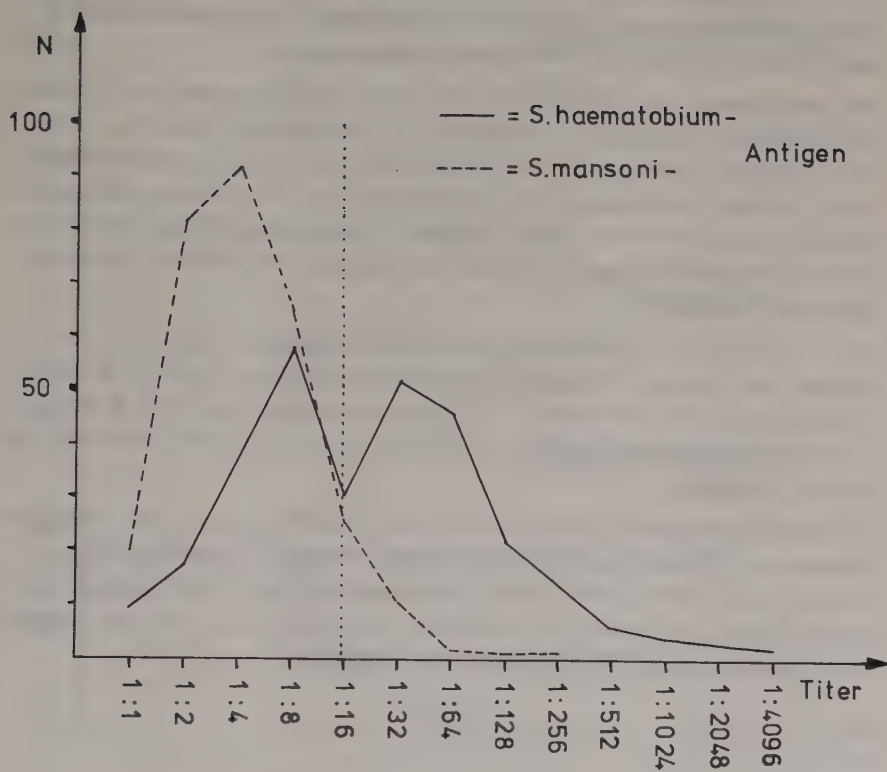


Abb.8: Verteilung der IHA-Titer in der Gesamtstichprobe (N = 300).

3.3.3. IHA-Titer und parasitologischer Befund

Die Titerverteilungen in beiden parasitologischen Befundgruppen zeigen charakteristische Merkmale (Abb.9). Die aus Abb.8 bekannte Zweigipfligkeit der SH-Antigen-Titerkurve löst sich in eine unimodale und eine schwach bimodale Verteilung auf. Die Titerkurven des SM-Antigens sind in beiden parasitologischen Befundgruppen unimodal mit geringer Standardabweichung und einem sehr großen Überschneidungsbereich.

Bei Bestimmung der Titerhöhe mit SH-Antigen zeigen von 127 parasitologisch positiven Probanden 31 (= 24.4%) Titer bis einschließlich 1:16 und 18 (= 14.2%) nur Titer bis einschließlich 1:8. Je nach Festlegung einer diagnostisch relevanten Titerstufe bei 1:32 oder 1:16 (z.B. ENDERS, 1974) liefert das SH-Antigen im ersten Fall nur 65.6 %, im zweiten Fall 85.8 % richtig positive Ergebnisse.

Die Titer, die mit SM-Antigen bestimmt wurden, liegen in der Gruppe der parasitologisch positiven Probanden zu 92.1 % unter 1:32 und zu 81.1 % unter 1:16. Hier sind also nur 7.9 % bzw. 18.9 % der parasitologisch positiven Probanden auch serologisch erfaßt worden.

Im einzelnen gehen diese Befunde aus Tab.9 hervor. Die Aufgliederung der Titer nach Gruppen zeigt, daß bei SH-Antigen die falsch negativen Titer recht gleichmäßig über die Gruppen verteilt sind, bei einer Titergrenze von 1:32 treten in der Gruppe der Jüngeren mehr falsch negative Titer auf.

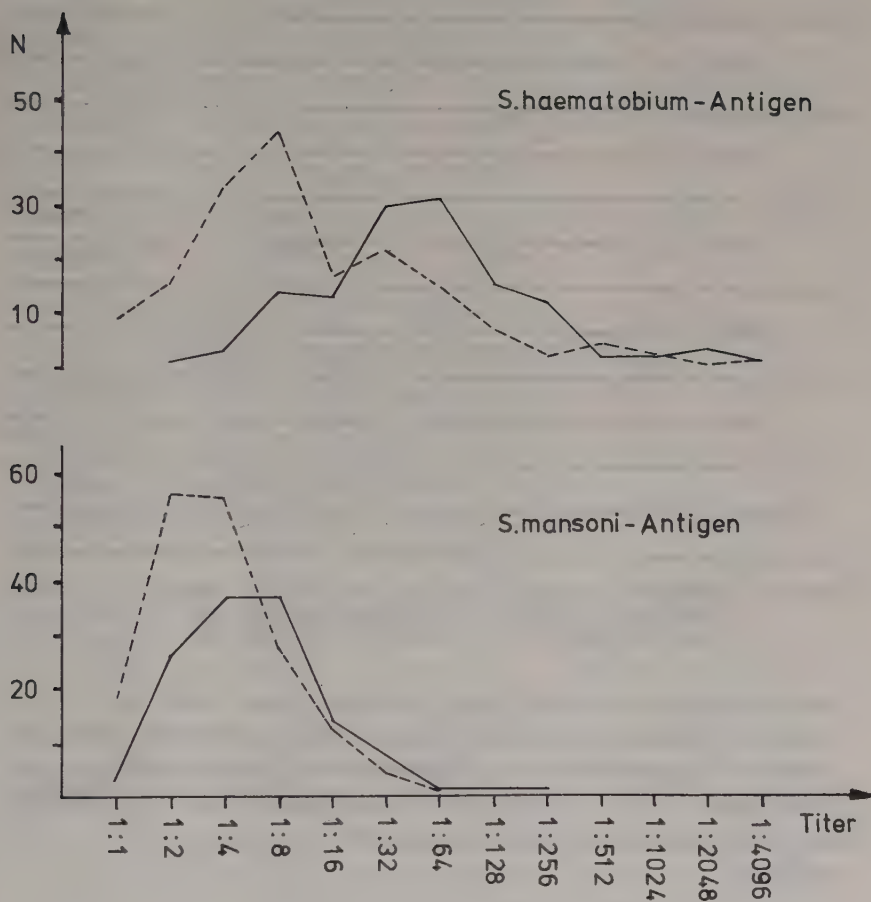


Abb.9: Verteilung der IHA-Titer bei parasitologisch positiven (durchgezogene Linien) und negativen (gestrichelte Linien) Probanden.

		SH-Antigen				SM-Antigen					
		1:16		1:32		1:16		1:32			
Alter	Geschl.	N	+	-	+	-	+	-	+	-	
6-12	männl.	56	+	50.0	5.4	44.6	10.7	12.5	42.8	3.5	51.8
		-	8.9	35.7	7.2	37.5	5.4	39.3	-	44.6	
	weibl.	52	+	32.7	5.8	25.0	13.5	1.9	36.5	-	38.5
		-	11.5	50.0	3.8	57.7	1.9	59.7	1.9	59.6	
13-20	männl.	46	+	43.5	8.7	41.3	10.9	10.9	41.3	4.4	47.8
		-	21.7	26.1	19.6	28.2	2.2	45.6	-	47.8	
	weibl.	43	+	32.6	9.3	30.2	11.6	14.0	27.9	7.0	34.9
		-	14.0	44.1	11.6	46.6	7.0	51.1	4.6	53.5	
ab 21	männl.	50	+	22.0	4.0	20.0	6.0	2.0	24.0	2.0	24.0
		-	36.0	38.0	30.0	44.0	6.0	68.0	-	74.0	
	weibl.	53	+	35.8	3.8	30.2	9.4	7.5	32.1	3.8	35.8
		-	47.2	13.2	34.0	26.4	11.3	49.1	3.8	56.6	
	gesamt	300	+	36.3	6.0	32.0	10.3	8.0	34.3	3.3	39.0
		-	23.3	34.4	17.7	40.0	5.7	52.0	1.7	56.0	

Tab. 9: Parasitologischer Befund (positiv +, negativ -) und IHA-Titer. Relative Häufigkeiten (%) bei Festlegung eines diagnostisch relevanten Titors bei 1:16, 1:32

Die mittleren Titerwerte sind, getrennt nach Alter und Geschlecht, parasitologischem Nachweis und verwendetem Antigen in Abb.10 dargestellt; die Standardabweichungen betragen bei SH-Antigen in allen Gruppen übereinstimmend zwei Titerstufen, bei SM-Antigen knapp eine Titerstufe.

3.3.4. Vergleich von *S. haematobium*- und *S. mansoni*-Antigen

Die mit SM-Antigen bestimmten Titer liegen in der Gesamtstichprobe zu 95.0 % unter 1:32 und zu 86.3 % unter 1:16. Direkte statistische Vergleiche der Titer von SH- und SM-Antigen mit dem t-Test für korrelierende Stichproben (s.o.) ergeben mit

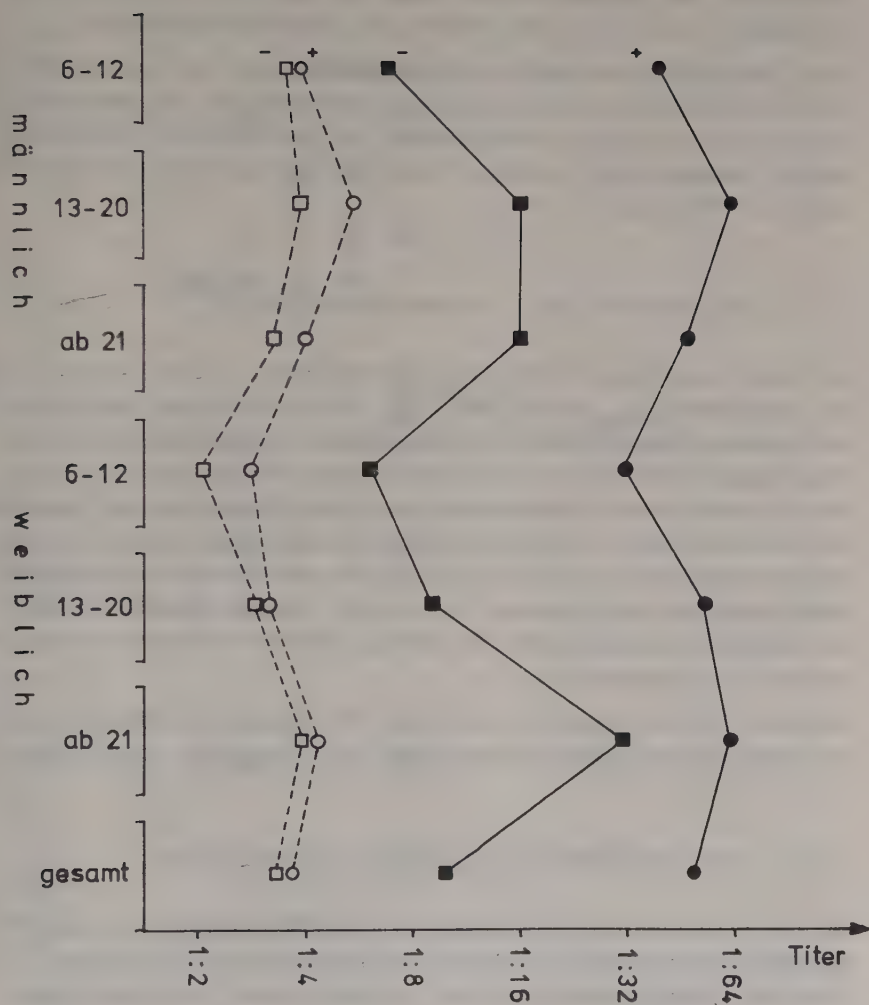


Abb. 10: Verteilung der Mittelwerte der IHA-Titer bei parasitologisch positiven (+, Kreise) und negativen (-, Quadrate) Probanden für SH-Antigen (schwarz) und SM-Antigen (weiß).

einer statistischen Sicherheit von mindestens 95 % ($P = 0,05$) signifikante Unterschiede der Mittelwerte bei der Gesamtstichprobe, bei den Gruppen parasitologisch negativer und positiver Probanden, sowie in allen Alters- und Geschlechtsgruppen.

Alle punktbiserialen Korrelationskoeffizienten (s.o.) der SM-Titer sind nicht mit ausreichender statistischer Sicherheit (P über 0,05) von Null verschieden, es besteht also kein relevanter Zusammenhang zwischen Titerhöhe und parasitologischem Befund bei SM-Antigen.

3.3.5. Trennschärfe des *S. haematobium*-Antigens

Die punktbiserialen Korrelationskoeffizienten aller Gruppen liegen zwischen $r_{pbis} = 0.27$ und $r_{pbis} = 0.70$ und sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % von Null verschieden. Demnach besteht bei Verwendung des SH-Antigens ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang zwischen Titerhöhe und parasitologischem Befund. Auch die Titer parasitologisch positiver Probanden unterscheiden sich in allen Gruppen gesichert von denen negativer. Am deutlichsten ($P = 0,001$) sind die Unterschiede bei allen Probanden unter 21 Jahren. Darüber beträgt die statistische Sicherheit 95 %.

Trotz der in Gruppensicht sicheren Diskriminationsfähigkeit ist der Überlappungsbereich recht groß, was aus Abb.11 hervorgeht.

3.3.6. Zuverlässigkeits- und Gültigkeitskontrollen

Die an 31 Seren unter gleichen Versuchsbedingungen durchgeführte IHA-Wiederholung mit SH-Antigen erbrachte in 23 Fällen (= 74%) eine Übereinstimmung der Titer. Fünfmal waren die Titer eine Stufe, einmal zwei Stufen höher, zweimal eine Stufe niedriger. Diese mit dem WILCOXON-Test (WEBER, 1967) geprüften Abweichungen sind statistisch als zufällig zu betrachten.

Die gleichfalls durchgeführte Wiederholungskontrolle mit SM-Antigen ergab ebenfalls nur Abweichungen, die statistisch nicht

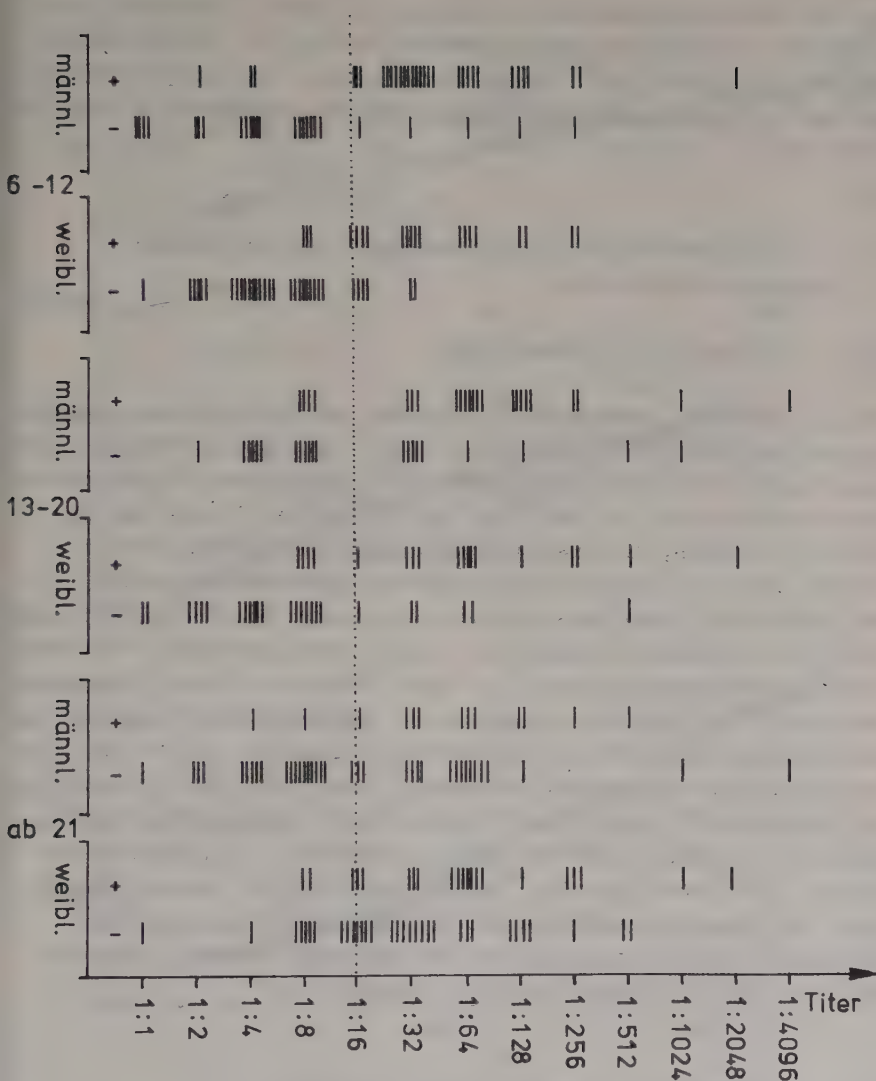


Abb. 11: Unsicherheits- bzw. Überlappungsbereich der Titer des SH-Antigens bei parasitologisch positiven (+) und negativen Probanden (-) der einzelnen Gruppen.

relevant sind. Der IHA kann daher als zuverlässiges Testinstrument betrachtet werden.

Bei 100 Blutspender-Seren aus Marburg/L. wurden folgende Titer gefunden: 75 mal keine Agglutination (entspricht einem theoretischen Titer von 1:1), 18 mal 1:2, dreimal 1:4 und je zweimal 1:8 und 1:16. Die beobachteten Häufigkeiten entsprechen Relativprozenten.

3.4. Die Kombination von Intradermaltest und indirektem Hämagglutinationstest

3.4.1. Statistische Zusammenhänge

Der zahlenmäßige Zusammenhang zwischen der Größe der Hautindurationen und der Höhe der IHA-Titer wird durch Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten ausgedrückt. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten (r) erfolgte für die sechs Alters- und Geschlechtsgruppen, die nach parasitologischem Befund getrennt wurden. Die Absicherung der erhaltenen Korrelationskoeffizienten gegen Null ergab bei den parasitologisch positiven Probanden nur für die Gruppe "Jungen 6-12 Jahre" eine signifikant von Null verschiedene Korrelation ($r = 0.381$), bei den anderen fünf Gruppen besteht demnach kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Titerhöhe und der Indurationsgröße. Anders bei den parasitologisch negativen Probanden: hier liegt nur in der Gruppe "Mädchen 6-12 Jahre" keine statistisch signifikante Korrelation vor, in den restlichen Gruppen sind die r mit mindestens 99%iger Sicherheit von Null verschieden. Kleine Indurationsflächen sind demnach gesichert mit niedrigen Titern assoziiert. Die graphische Darstellung der Verknüpfungen von IDT- und IHA-Daten in Abb.12 verdeutlicht die Befunde.

3.4.2. Erhöhung der diagnostischen Sicherheit

In Tab.10 sind die Zusammenhänge zwischen parasitologischem Befund und beiden Testmethoden dargestellt. Die Zahlen geben die

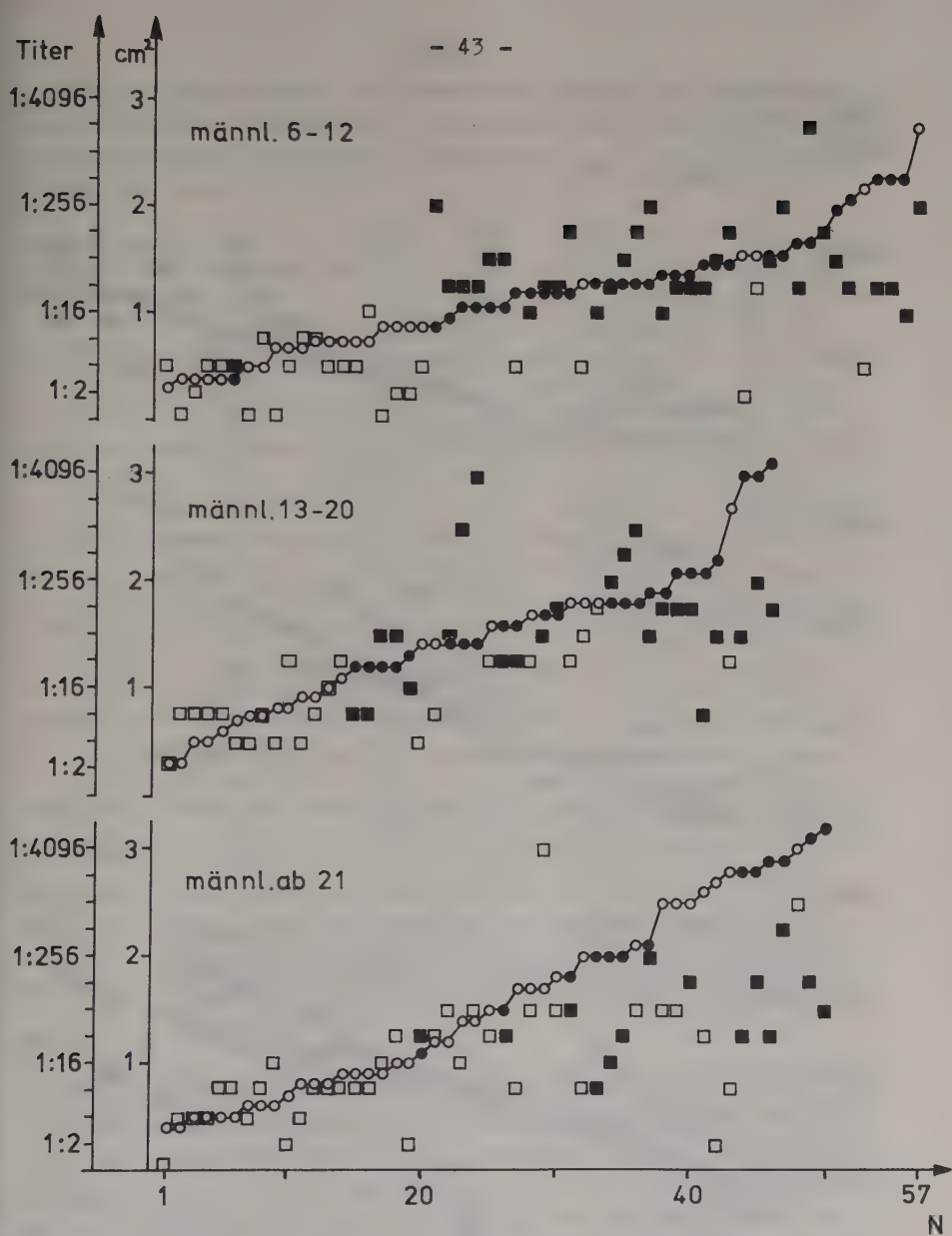


Abb.12: Indurationsfläche (Kreise) und IHA-Titerhöhe (Quadrate) bei parasitologisch positiven (schwarz) und negativen (weiß) Probanden.

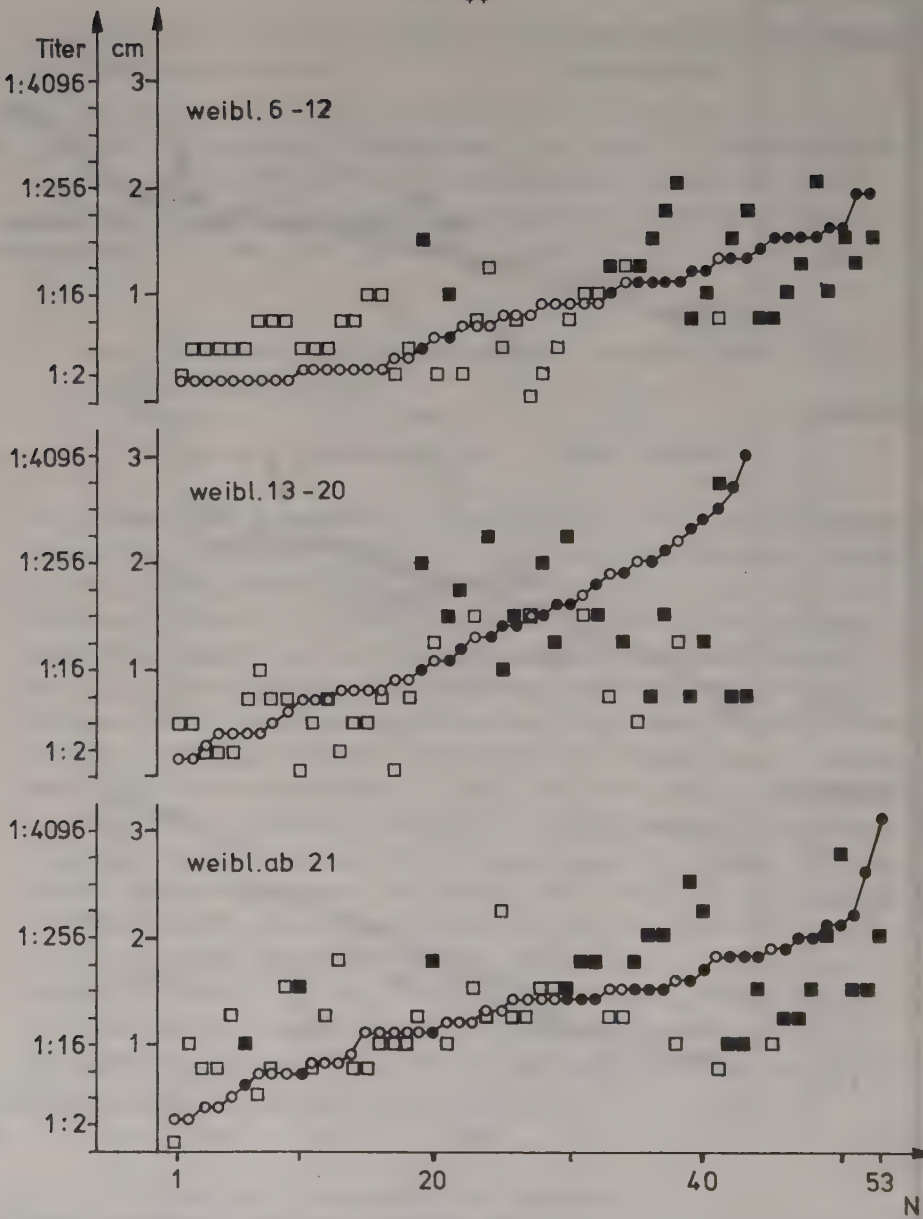


Abb.12: Fortsetzung.

relativen Häufigkeiten der jeweiligen Befunde an, bezogen auf den Umfang der betreffenden Teilgruppe. Der IDT gilt als diagnostisch relevant positiv bei Indurationen ab 1 cm^2 , der IHA bei Titern ab 1:16.

Alter	Geschl.	N	p.	IDT+ IHA+	IDT+ IHA-	IDT- IHA+	ges.	IDT- IHA-
6-12	männl.	31	+	90.3	3.2	-	93.5	6.5
		25	-	16.0	8.0	8.0	32.0	68.0
	weibl.	20	+	75.0	15.0	10.0	100.0	-
		32	-	3.1	3.1	18.8	25.0	75.0
13-20	männl.	24	+	83.3	16.7	-	100.0	-
		22	-	41.0	4.5	4.5	50.0	50.0
	weibl.	18	+	77.8	22.2	-	100.0	-
		25	-	20.0	8.0	4.0	32.0	68.0
ab 21	männl.	13	+	84.6	15.4	-	100.0	-
		37	-	43.2	10.8	5.4	59.4	40.6
	weibl.	21	+	81.0	9.5	9.5	100.0	-
		32	-	62.5	-	15.6	78.1	21.9
gesamt		127	+	82.7	12.6	3.2	98.5	1.5
		173	-	31.8	5.8	9.8	47.4	52.6

Tab. 10: Kombination von IDT und IHA. Indurationen ab 1 cm^2 (IDT+) und darunter (IDT-), Titer ab 1:16 (IHA+) und darunter (IHA-) bei parasitologisch positiven (+) und negativen (-) Probanden. Relative Häufigkeiten in Prozent

In allen Gruppen (außer "Jungen 6-12") beträgt die Konkordanz von positivem parasitologischen Befund und positivem Ergebnis der Kombination IDT/IHA 100 %. Insgesamt erhöht sich die Zuverlässigkeit einer positiven Diagnose, die bei Anwendung des IDT schon 95.3 % beträgt, bei Hinzunahme des IHA auf 98.5 % bzw. auf 100 % bei Probanden ab 13 Jahren. In der Gruppe der Probanden, bei denen kein parasitologischer Nachweis von *S. haematobium*-Eiern gelang, weisen 47,4 % ein immunologisches Befundmuster auf, das den Verdacht auf eine Bilharziose-Infektion bietet.

Hiervon sind die Mädchen von 6-12 am wenigsten betroffen (25%), die Frauen ab 21 Jahren (78.1%) am deutlichsten (s. Tab.10). Knapp die Hälfte der parasitologisch negativen Probanden bietet also aufgrund der immunologischen Untersuchungen Anlaß, eine Schistosomiasis-Infektion zu vermuten.

3.4.2.1. Morbidität bei erweiterter Diagnosestellung

In Anlehnung an Tab.10 ist in Tab.11 die Verteilung der Diagnose Schistosomiasis dargestellt. Als positiv im Sinne einer Bilharziose-Infektion oder des Verdachts darauf gelten alle Probanden, bei denen mindestens eine der drei Methoden parasitologischer Nachweis, IDT oder IHA ein positives Ergebnis lieferte, als negativ die Probanden, bei denen alle drei Untersuchungsverfahren negativ blieben.

	6-12 J.		13-20 J.		über 21 J.		ab 6 J.		gesamt
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	
+	39	28	35	26	35	46	109	100	209
-	17	24	11	17	15	7	43	48	91
N	56	52	46	43	50	53	152	148	300
+	69.6	53.8	76.1	60.5	70.0	86.8	71.7	67.6	69.7
-	30.4	46.2	23.9	39.5	30.0	13.2	28.3	32.4	30.3

Tab. 11: Absolute und relative Häufigkeiten der Schistosomiasis, diagnostiziert durch Einachweis und/oder IDT und/oder IHA

Daraus leitet sich die Verteilung der Morbidität in den einzelnen Berufsgruppen (vergl. S.16) der Stichprobe ab (Tab.12).

	pos.	:	neg.
Landarbeiter(innen	9	:	1
"Hausfrauen"	3	:	1
Klinikspersonal	1	:	1
Handwerker	1	:	1
Händler(innen)	1	:	2
öffentl.Bedienstete	1	:	2
Studenten u.Schüler	2	:	1

Tab. 12: Morbiditätsverhältnis der Schistosomiasis in verschiedenen Berufsgruppen

3.4.3. Ein statistisches Verfahren zur Trennung der Befundgruppen

Im folgenden wird der Versuch dargestellt, mit Hilfe einer statistischen Trennmethode die serologischen Befunde der Probanden bei Verwendung der immunologischen Verfahren IDT und IHA sicherer einer der beiden Gruppen "Verdacht auf Schistosomiasis/Ausschluß einer Infektion" zuzuordnen.

Die einfache lineare Diskriminanzanalyse ("discriminatory analysis"), die R.A.FISHER bereits 1938 entwickelte (FISHER, 1938), wird von LINDER (1964) ausführlich anhand eines Beispiels beschrieben. Ziel der Diskriminanzanalyse (DA) ist es, in einer linearen Trennformel der Form $R_n = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$ die Gewichtungsfaktoren b so zu bestimmen, daß die durch die Prädiktoren x_n (hier: die beiden immunologischen Verfahren IDT und IHA) bestimmten Rechenmaße R_n die beiden Befundgruppen möglichst gut auseinanderzuhalten gestatten.

Zunächst erfolgt die Prüfung der Voraussetzungen. Varianzhomogenität der Prädiktoren beider Befundgruppen und Homogenität der Prädiktorinterkorrelationen sind bei allen Gruppen gegeben. Die Überprüfung der Trennschärfe beider Prädiktoren als Nebenschritt ergibt bereits jetzt eine gesicherte signifikante Diskriminationsfähigkeit, jedoch sind die Überlappungsbereiche (s. Abbn.7 und 9) noch zu groß.

Nach Bestimmung der Gewichtungsfaktoren (b_1 und b_2) mittels spezieller Gleichungssysteme wird dann für jeden Probanden sein individuelles Rechenmaß (R) gebildet. Nun kann die Qualitätsprüfung des Verfahrens erfolgen: Durch die Bildung der Rechenmaße ist in allen Gruppen ein Zuwachs an Trennschärfe um mindestens eine Signifikanzstufe gegenüber der alleinigen Verwendung eines Prädiktors gewonnen worden. Alle punktbiserialen Korrelationskoeffizienten sind mit einer Sicherheit über 99.9 % von Null verschieden. Die Hinzunahme eines zweiten Prädiktors erhöht in allen Gruppen die Varianzheterogenität und verringert dadurch statistisch signifikant ($P = 0.001$) den Unsicherheitsbereich.

Als sehr wichtiges Ergebnis lassen sich die Beiträge der Prädiktoren zur Trennung der Befundgruppen berechnen (Tab.13).

	6 - 12 J.		13 - 20 J.		ab 21 J.	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.
IDT	18.4	58.0	74.8	55.1	98.4	97.2
IHA	81.6	42.0	25.2	44.9	1.6	2.8

Tab. 13: Beiträge der Prädiktoren zur Trennung beider Befundgruppen in Prozent

In der höchsten Altersgruppe wird die Trennung überwiegend durch den Intradermaltest ermöglicht, in der Gruppe "Jungen 6-12 Jahre" liefert der IHA einen hohen Beitrag zur Trennung, in den restlichen Gruppen sind beide Prädiktoren in etwa gleichermaßen beteiligt.

Mit vorliegenden Daten läßt sich nun als Abschluß und Resultat der DA für jeden Probanden die Wahrscheinlichkeit bestimmen, mit der er einer der beiden Alternativen infiziert/nicht infiziert zugeordnet werden kann. Dies wird am Beispiel der Gruppe "Frauen 13-20 Jahre" erläutert.

Beide Prädiktoren liefern in dieser Gruppe ungefähr gleiche Beiträge zur Trennung. Das Wirken der Trennformel

$$R_j = 0.0670259 \text{ IDT} + 0.0546271 \text{ IHA} = 1.23 \text{ IDT} + \text{IHA}$$

ist aus Abb.13 ersichtlich.

Die Berechnung der Zuordnungswahrscheinlichkeit geht von der Annahme der Normalität der Rechenmaße in jeder Befundgruppe und dem Vorhandensein von nur zwei Alternativen (positiv/negativ) aus ($p(R \text{ aus positiv}) + p(R \text{ aus negativ}) = 1$). Die prozentualen Wahrscheinlichkeiten der Zugehörigkeit zur Gruppe der infizierten Probanden sind in Abb.14 wiedergegeben.

Die 5%-Marke ist die definierte Irrtumswahrscheinlichkeit der Zuordnung zu einer von beiden Alternativen. Demnach sind im hier demonstrierten Beispiel alle Probanden unterhalb dieser Marke mit einer Sicherheit von mindestens 95 % als nicht infiziert zu bezeichnen. Bei sieben weiblichen Probanden, die parasitologisch negativ waren, ist daher der Verdacht auf eine Bilharziose-Infektion gegeben, wenn die immunologischen Methoden IDT und IHA zur Diagnostik herangezogen werden.

Die statistischen Verhältnisse in den übrigen fünf Gruppen liegen

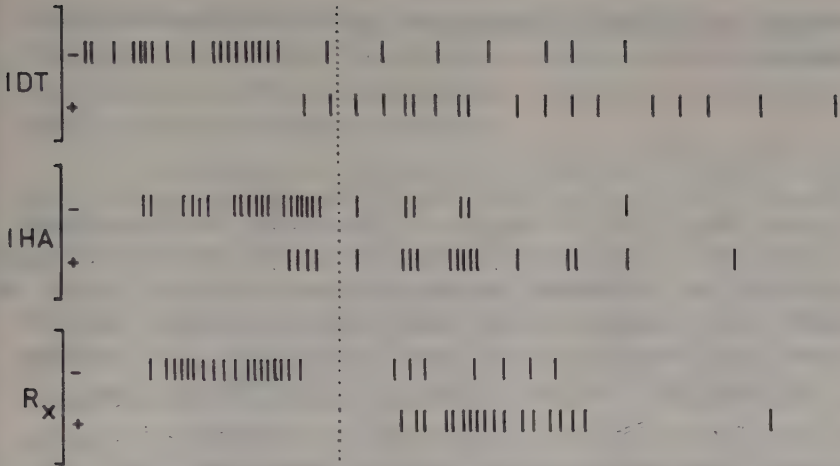


Abb.13: Wirkung der Trennformel (R_x =Rechenmaße) auf den Überlappungsbereich zwischen parasitologisch positiven (+) und negativen Probanden (-) in der Gruppe "Frauen 13-20 Jahre".

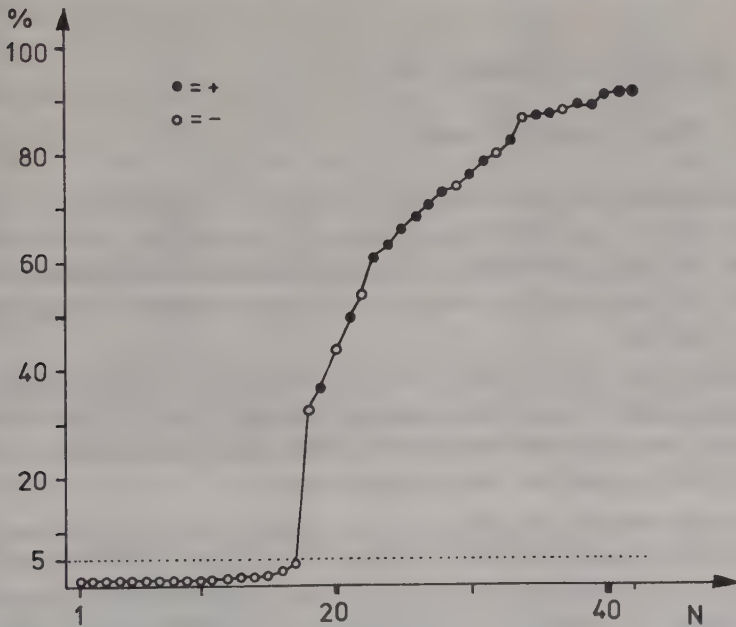


Abb.14: Kurve der Wahrscheinlichkeit einer Bilharziose-Infektion in der Gruppe "Frauen 13-20 Jahre". (● = parasitologisch positive, ○ = parasitologisch negative Probanden)

teilweise ähnlich, auf Abweichungen wird in der Diskussion eingegangen.

3.4.4. Kasuistik

Die sechs Männer über 45 Jahren mit überstarken Hautreaktionen (s. S.20, Abs. 3.2.1.) boten zweimal IHA-Titer von 1:16 und viermal von 1:8 bei Verwendung von SH 3-Antigen. Die Titer mit SM 42-Antigen liegen zwischen keiner Agglutination (zweimal) und 1:4 (dreimal). Der Proband mit atypischer kombinierter Schistosomiasis hat einen SM-Titer von 1:4 und einen SH-Titer von 1:8.

Die gegen Schistosomiasis behandelten vier Probanden (s.S.30) boten mit SH-Antigen je einmal folgende Titer: 1:8, 1:16, 1:64 und 1:128, mit SM-Antigen je einmal 1:2 und 1:4, zweimal 1:8.

Ein erkennbarer Zusammenhang zwischen Titerhöhe und Indurationsgröße besteht in keinem der angeführten Fälle.

3.5. Analyse der Serumproteine

3.5.1. Die Proteinfractionen

Die elektrophoretische Fraktionierung der Serumproteine ergibt die in Tab.14 dargestellten Elektrophorese-Werte. Zum Vergleich wurden die entsprechenden Werte von gesunden männlichen und weiblichen Blutspendern aus Marburg im Alter zwischen 18 und 25 Jahren beigelegt.

Die Werte der Albuminfraktion liegen bei allen Probandengruppen deutlich unter denen der Marburger Spender, die γ -Globulin-Werte deutlich darüber. Die restlichen Fraktionen weisen offensichtlich keine relevanten Unterschiede auf.

Die Albumin-Werte der Männer ab 21 Jahren sind bei Prüfung mit dem t-Test statistisch signifikant ($P = 0.05$ bis $P = 0.01$) höher als die aller anderen Gruppen, die sonstigen Mittelwertsdifferenzen müssen als statistisch zufällig betrachtet werden. Die Mittelwertsdifferenzen der γ -Globulin-Werte sind nur zwischen den Gruppen "Jungen 6-12 Jahre" und "Männer ab 21 Jahre" gesichert

(P = 0.05), sonst zufällig. Irgendwelche statistisch bedeutsame Zusammenhänge zwischen Elektrophorese-Werten einerseits und parasitologischem oder immunologischem Testbefund andererseits konnten nicht festgestellt werden.

N	Albumin	α_1 -Glob.	α_2 -Glob.	β -Glob.	γ -Glob.	Param.
männl.						
6-12 J. 56	47.91 4.11 39.7-56.1	3.95 0.58 2.8-5.1	8.66 1.52 5.6-11.7	9.41 1.25 6.9-11.9	29.29 4.39 20.5-38.1	$\bar{x}$ s $\bar{x} \pm 2s$
13-20J. 47	49.25 5.05 39.2-59.4	3.82 0.67 2.5-5.2	8.09 1.78 4.6-11.6	9.61 1.66 6.3-12.9	28.74 4.25 20.2-37.2	"
ab 21J. 58	51.31 5.26 40.8-61.8	3.84 0.69 2.5-5.5	7.99 1.78 4.4-11.6	8.96 1.02 6.9-11.0	27.51 4.97 17.6-37.5	"
Spender 25	61.78 6.62 48.5-75.0	3.99 1.03 1.9-6.1	8.95 1.39 6.2-11.7	10.28 1.66 7.0-13.6	13.99 3.01 8.0-20.0	"
weibl.						
6-12 J. 52	49.03 5.86 37.3-60.8	4.00 0.73 2.5-5.5	8.76 1.32 6.1-11.7	9.48 1.45 6.6-12.4	28.24 5.20 17.8-38.6	"
13-20J. 44	48.27 5.72 36.8-59.7	4.50 1.14 2.2-6.8	8.75 1.68 5.4-12.1	10.15 1.46 7.2-13.1	27.87 5.56 16.8-39.0	"
ab 21J. 53	47.95 5.07 37.8-58.1	4.35 1.29 1.8-6.9	8.42 1.95 4.5-12.3	10.08 1.55 7.0-13.2	28.47 4.77 18.9-38.0	"
Spender 30	65.46 6.64 52.2-78.7	1.86 1.06 0.7-5.0	7.95 1.34 5.3-10.6	9.71 1.40 6.9-12.5	14.15 1.96 10.2-18.1	"

Tab. 14: Elektrophoresewerte aller Probanden in Prozent und von Spendern zum Vergleich. Mittelwert, Standardabweichung und doppelter Streuungsbereich

3.5.2. Quantitative Bestimmung des Gesamtproteins im Serum

Die Gesamtproteinmengen von 10 Probandenserum liegen zwischen 6.9 und 9.2 g/100 ml mit dem Mittelwert 7.8 und der Dispersion 0.85.

3.5.3. Immunglobuline G, A und M

Die Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline IgG, IgA und IgM sind in Tab.15 dargestellt. Statistische Berechnungen ließen sich wegen des geringen Stichprobenumfangs nicht durchführen, jedoch weichen IgA- und IgM-Konzentrationen offensichtlich nicht von bekannten Normalwerten ab (z.B. STÖRI-KO, 1968), die IgG-Konzentrationen hingegen liegen deutlich über dem Streuungsbereich der Normalwerte.

		IgG	IgA	IgM	
				männl.	weibl.
mg/100 ml	$\bar{x}$	2750	197	215	271
	$\bar{x} \pm s$	2280-3220	108-286	143-287	169-373
IE./ml ¹⁾	$\bar{x}$	316	117	247	312
	$\bar{x} \pm s$	262-370	64-170	164-330	194-429
N		23	23	13	10

1) bezogen auf IG-Standard der Behring-Werke, Marburg/L.

Tab. 15: Immunglobulin-Konzentrationen in Probandenseren.
Mittelwerte und einfacher Streuungsbereich

3.5.4. Immunglobulin E

Die Bestimmung der IgE-Konzentrationen in 62 Probandenseren ergab keinen Hinweis darauf, daß eine signifikante Abhängigkeit der IgE-Werte von Alter und Geschlecht der Probanden besteht. Zwar haben Männer ab 21 Jahren die Tendenz zu höheren IgE-Konzentrationen als die restlichen Gruppen, doch bedarf es größerer Stichproben, um statistisch gesicherte Aussagen machen zu können. Infolgedessen werden die Gruppen bei der weiteren Betrachtung zusammengefaßt.

Die Häufigkeiten der verschiedenen Hautindurationsgrößen in Abhängigkeit von willkürlich gebildeten IgE-Konzentrationsklassen (in Einheiten (E.)/ml) zeigt Tab.16.

E.IgE/ml	unter 1000	1000- 4000	4000- 10000	10000- 20000	über 20000	N
gesamt	10	19	23	8	2	62
0.0- 0.9 cm ²	7	5	2	1	-	15
1.0- 1.9 cm ²	2	5	12	5	1	25
2.0- 2.9 cm ²	-	5	5	1	-	11
über 3.0 cm ²	1	4	4	1	1	11

Tab. 16: Häufigkeiten verschiedener Hautindurationen in Abhängigkeit von der IgE-Konzentration im Serum

Die geringe Klassenbesetzung verbietet eine statistische Bearbeitung. Zahlenvergleiche lassen jedoch den Trend erkennen, daß Indurationen unter 1 cm² mit niedrigeren IgE-Werten assoziiert sind als Indurationen von 1.0 bis 1.9 cm². Ein stringenter Zusammenhang zwischen IgE-Konzentration und Indurationsgröße ist jedoch, unter dem Vorbehalt der kleinen Stichprobe, nicht ersichtlich.

In Tab.17 sind in Gesamtschau die positiven und negativen Eibefunde, IDT-Indurationen (unter/ab 1 cm²) und IHA-Titer (unter/ab 1:16) als Funktion der IgE-Konzentration dargestellt.

E.IgE/ml	unter 1000	1000- 4000	4000- 10000	über 10000	gesamt
Eibefund					
+	2	13	15	7	37
-	8	6	8	3	25
IDT					
+	7	5	2	1	15
-	3	14	21	9	47
IHA					
+	5	7	9	-	21
-	5	12	14	10	41

Tab. 17: Eibefund, IDT-Induration und IHA-Titer als Funktion der Serum-IgE-Konzentration

4. Diskussion

4.1. Epidemiologie

Untersuchungen zur Epidemiologie der Schistosomiasis in Sierra Leone sind nicht sehr zahlreich, beginnen aber relativ früh. ODEI (1961) berichtet, daß im Jahresrapport von 1908 des Medical Department der britischen Kolonialverwaltung in Freetown zwei Bilharziose-Fälle gemeldet wurden, bei denen man Schistosomen-Eier mit Seiten- und Endstachel fand. Trotz dieser Funde glaubte man längere Zeit, daß es keine *S. mansoni*-Infektionsherde in Sierra Leone gebe (ODEI, 1961), zumal weder BLACKLOCK (1925) während einer dreimonatigen Forschungsreise bei 188 verschiedenen Stuhluntersuchungen, noch EASMON (1924, cit.n. BLACKLOCK, 1925) bei Schülern in Bo *S. mansoni*-Eier fanden. Das Fehlen der intestinalen Bilharziose lag nach BLACKLOCK und THOMPSON (1924) an der Seltenheit des geeigneten Schnecken-Vektors. Doch einige Jahre später wurden in der Kabala-Region im Koinadugu-Distrikt *S. mansoni*-Infektionen gesehen, die PEASTON (1933) zu der Vermutung veranlaßten, es handle sich um einen "importierten" Focus.

Bereits im nächsten Jahr fanden GORDON et al. (1934) bei 215 Personen im gleichen Gebiet eine Rate von 20.9 % für *S. mansoni*-Infektionen und bei 126 Personen eine solche von 13 % für *S. haematobium*-Befall. Für diesen Bezirk ist also die Koexistenz beider Schistosomenarten gesichert.

In einem rezenten Bericht vertritt ALIO (1970, cit.n. WRIGHT, 1973) die Auffassung, daß das Vorkommen des spezifischen Schnecken-Vektors offensichtlich von der geografischen Höhe abhängt: Aus Gebieten unter 150 Meter sind keine definitiven Schistosomiasis-Foci bekannt, erst über 300 Meter Höhe werden *S. mansoni*-Infektionen endemisch, und bereits ab 150 Meter tritt *S. haematobium*-Befall auf.

Die bekannten endemischen Gebiete der intestinalen Bilharziose liegen demnach im bergigen nordöstlichen Teil der Northern Province und erstrecken sich südlich bis einschließlich zum Kono-

Distrikt (Eastern Province). Blasenbilharziose ist endemisch in weiten Teilen der Eastern Province und sonst dort, wo auch *S. mansoni* angetroffen wird, außerdem neuerdings auch in einigen Gebieten der Southern Province (Bo-Distrikt) (WRIGHT, 1973).

Bereits 1924 fand BLACKLOCK (BLACKLOCK, 1925) 29.7 % von 668 Männern und 75.7 % von 140 Frauen als Ausscheider von *S. haematobium*-Eiern bei einmaliger mikroskopischer Untersuchung nicht zentrifugierter Urinsedimente. WRIGHT (1972) berichtet eine 64.3%ige Infektionsrate bei Schulkindern in Bo und eine solche von 43.7 % im Diamantengebiet von Kono.

Eine sehr ausführliche Untersuchung führte GERBER (1952) zur Epidemiologie der Schistosomiasis in Boajibu durch, einer Stadt, die 68 km Luftlinie und ca. 140 Straßenkilometer von Mobai entfernt liegt. Er diagnostizierte mit mikroskopischer Urinsedimentuntersuchung und dem Miracidien Schlüpfversuch (NAUCK, 1967) unter 1855 Personen in 65.9 % eine *S. haematobium*-Infektion. Er berichtet nicht über das Auftreten von intestinaler Bilharziose, was den Schluß erlaubt, daß es sich hier um ein reines *S. haematobium*-Gebiet handelt.

Dies mag auch für Mobai zutreffen, da sich aus den Untersuchungen von SALMA et al. (1974), den Mitteilungen von Dr. KOBBA sowie der Durchsicht der Laborbücher der Eastern Clinic keine Anhaltspunkte für das Vorhandensein der intestinalen Form der Schistosomiasis ergeben haben.

Auch bei der vorliegenden Untersuchung konnten in 62 Stuhlproben keine Eier von *S. mansoni* nachgewiesen werden. Die Möglichkeit, daß der Patient mit *S. mansoni*-Eiern im Urinsediment (s. S. 19) sich weit entfernt von Mobai infiziert hat, war nicht auszuschließen, konnte aber explorativ auch nicht verifiziert werden. Jedoch kann als sicher gelten, daß das autochthone Auftreten von *S. mansoni*-Infektionen so überaus selten ist, daß Mobai als reiner *S. haematobium*-Herd gelten kann.

Solche Monospezies-Endemiegebiete eignen sich besonders für Horizontaluntersuchungen epidemiologischer und immunologischer Art und werden auch aus anderen Teilen Afrikas berichtet (AZEVEDO, 1968; MCCULLOUGH, 1972; LYONS, 1974). DÖNGES (1972) fand im Waldgebiet Südwest-Nigerias ein "geschlossenes Endemiege-

biet" bezüglich *S. haematobium* und untersuchte dessen Ökologie. Hier und bei GERBER (1952) finden sich Angaben zur geographischen Lage, zu Wasch- und Badegewohnheiten, zu Trinkwasserversorgung und Bewässerung sowie zur Ökologie der Schnecken-Vektoren, die auch als charakteristisch für die Mobaier Region gelten können.

Das altbekannte Leitsymptom der betreffenden Schistosomenspezies, die Makrohämaturie, war in der Mobaier Stichprobe mit 6.9 % von 306 Probanden erstaunlich gering ausgeprägt. DÖNGES (1972) berichtet von 26 % Makrohämaturie bei Jungen und 9 % bei Mädchen im Alter von 7-15 Jahren. SAATHOFF und DOGBA (1974) fanden bei "den meisten" von 179 Jugendlichen im Alter von 8-20 Jahren in Südtogo eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Makrohämaturie.

Eine mittlere bis starke (++ bis +++) Mikrohämaturie wurde jedoch bei 35.1 % der Probanden in Mobai festgestellt, was zusammen mit den makrohämaturischen Probanden den hohen Anteil von 41.2 % pathologischer Hämaturiebefunde ergibt. Eine Proteinurie ab 30 mg/100 ml bei 62.6 % der Untersuchten in Verbindung mit überdurchschnittlich vielen Epithelzellen sowie Leukozyten im Urinsediment bei 29.4 % bzw. 31.3 % deuten auf pathologische Alterationen der ableitenden Harnwege, der Blase und, durch aufsteigende Infektionen, auch der Nieren hin. Insgesamt bietet ungefähr ein Drittel der Probanden bei mindestens drei der Urinparameter pathologische Befunde.

Aussagen über den Zusammenhang zwischen *S. haematobium*-Befall und pathologischen Urinbefunden können nicht präzisiert werden, da eine sicher Bilharziose-negative Kontrollgruppe fehlt, jedoch mag ein Hinweis auf bestehende Zusammenhänge darin zu sehen sein, daß die Männer ab 21 Jahren sowohl die niedrigste parasitologische Einachweisrate (26.8 %) als auch mit Abstand die wenigsten pathologischen Urinbefunde aufweisen.

Da eine bestehende Bakteriurie nicht kulturell, sondern nur mikroskopisch zu erfassen war, sind die Ergebnisse entsprechend unsicher, doch ist in der Gruppe der Kinder von 6-12 Jahren eine häufige Bakteriurie (17.5 %) mit einer hohen Infektionsrate von *S. haematobium* (47.2 %) assoziiert.

SHOKEIR et al. (1972) fanden einen positiven Zusammenhang zwischen Blasenalterationen, bakteriellen Harnwegsinfekten, Albuminurie und Epithelausstoß einerseits und einer bestehenden Blasenbilharziose andererseits. Präzise arbeiteten CARTER et al. (1970) die Urinbefunde von Jungen aus Oasen in Ägypten aus, die an Urogenitalbilharziose erkrankt waren bzw. als sicher nicht erkrankt gelten konnten. Sie fanden statistisch gesicherte positive Zusammenhänge zwischen *S. haematobium*-Infektion einerseits und Proteinurie, Pyurie und Hämaturie andererseits, jedoch nicht zu Bakteriurie, die in allen Gruppen ausgeprägt war. Sie schließen daraus, daß asymptomatische Bakteriurie in manchen Entwicklungsländern ausgeprägter sei als bisher vermutet.

Die Prävalenz der Urogenitalbilharziose in Mobai liegt für die untersuchte Stichprobe bei 42.2 % und variiert von 55.4 % bei 56 Jungen von 6-12 Jahren bis 26.8 % bei 50 Männern ab 21 Jahre. In den drei weiblichen Altersgruppen schwankt die Prävalenz geringfügig um 40 % und läßt somit keine altersabhängigen Unterschiede der Eiausscheidung bei Frauen erkennen. Die Männer der beiden unteren Altersgruppen weisen eine um 14 % bei den Jungen und um 10 % bei den jungen Männern höhere Eiausscheidung auf als die weiblichen Probanden der entsprechenden Gruppen, Männer ab 21 Jahre sind um 13 % weniger parasitologisch positiv als erwachsene Frauen.

Eine Interpretation dieser geschlechts- und altersspezifischen Differenzen im parasitologischen Nachweis muß sich auf mehrere Parameter stützen: Bekanntermaßen obliegt es traditionell den Frauen in der Familiengemeinschaft, Wasser zu holen, Wäsche zu waschen und zum Fischfang zu gehen (z.B. BLACKLOCK, 1925; GERBER, 1952; DÖNGES, 1972; eigene Beobachtungen in Mobai, 1975), auch wenn sie, z.B. als Krankenschwester, berufstätig sind. Dadurch zeigen Frauen eine höhere Expositionsrate für kontaminierte Gewässer als Männer. Erwachsene Männer gehören zudem häufiger Berufen an, die a priori mit höherem sozialen Standard und damit geringerer Expositionsrate verbunden sind (Lehrer, Polizisten, Händler). Von den 56 untersuchten Männern ab 21 Jahre sind immerhin 13 öffentliche Bedienstete mit einer Infektionsrate von 1:2 (4 sicher Infizierte zu 9 sicher nicht Infizierten). Ferner weisen Männer eine höhere überregionale Mobilitätsrate

auf, zumal die Eastern Province als Zuwanderungsgebiet gilt (Fallstudie, 1972, S.47). Sie können also aus nicht endemischen Gebieten stammen und sich als Angehörige weniger exponierter Berufe infektionsfrei halten. Dies trifft auch bereits auf 18-20jährige Männer der Altersgruppe 13-20 Jahre zu, die eine geringere Prävalenz als Jungen von 6-12 Jahre aufweisen. Frauen und Jungen von 6 bis 17 Jahren können wegen der seltenen Familienwanderungsbereitschaft (Fallstudie, 1972) als im endemischen Gebiet von Mobai sesshaft gelten.

Die Geschlechtsunterschiede in der Infektionsrate der 6-12jährigen und der 13-20jährigen Probanden (letztere sind zu 46 % noch Schulkinder) können durch die Beobachtung erklärt werden, daß Jungen häufiger und in Gruppen baden und die Gegend explorieren als Mädchen, letztere erscheinen insgesamt "behüteter", zumal ungefähr die Hälfte der Bevölkerung muslimischen Glaubens ist. Solche Geschlechtsunterschiede fand auch DÖNGES (1972) bei Kindern von 7-15 Jahren (61 % parasitologisch positive Jungen gegenüber 24 % Mädchen), ohne sie zu interpretieren.

Beim Vergleich der Infektionsraten der einzelnen Berufsgruppen zeigen sich deutliche Zusammenhänge zwischen Prävalenz und Beruf. Personen, die überwiegend in der Landwirtschaft tätig sind, weisen eine Infektionsrate von 9:1 auf und stellen damit die Gruppe mit der höchsten Exposition für eine Infektion dar. Bei "Hausfrauen" sind dreimal mehr Infizierte als Nichtinfizierte zu finden, und Schulkinder bieten das Verhältnis 2:1. Die Berufe mit dem geringsten Infektionsrisiko sind offensichtlich Händler (1:2) und öffentliche Bedienstete (1:2, s.o.). Handwerker und Klinikspersonal infizieren sich gleich häufig (beide 1:1), was besonders bei letzterem erstaunt, doch trägt das weibliche Klinikspersonal das Infektionsrisiko der Frauen (s.o.), und von den Männern ist bekannt, daß sie, zumindest im Urlaub, auch in der Landwirtschaft arbeiten.

GERBER (1952) fand bei 116 männlichen "domestic workers" (traders, lorry drivers, administration officials) 35 % Infizierte, bei 130 Landarbeitern aber 54 %. Bei Frauen waren die Unterschiede gering, weil die Aufgabenbereiche der Frauen in beiden Gruppen weniger stark getrennt seien.

Beachtung verdient die Frage nach der Zuverlässigkeit der Diagnose urogenitaler Schistosomiasis durch parasitologischen Einnachweis im Urin. Es ist bekannt, daß Chronizität den Einnachweis erschwert (KAGAN and PELLEGRINO, 1961; KLOETZEL, 1967; JORDAN, 1972). Artefiziell niedrigere Befundquoten können dadurch bei höheren Altersgruppen auftreten, besonders wenn aus technischen Gründen nur eine einmalige Urinprobe untersucht werden kann, wie im vorliegenden Fall. Diese bifaktoriell bedingte Fehlervarianz der Nachweismethode wird natürlich in hochendemischen Gebieten mit hohen Eibefundquoten geringer, spielt jedoch in mittleren und niedrigen Endemiegebieten eine Rolle, gestützt durch die Beobachtung, daß parasitologisch negative Probanden höherer Altersgruppen die für eine Bilharziose typischen Urinbefunde (Leuko-, Erythrozyten, Epithelzellen, Proteinurie) aufweisen. Daher kommt GERBER (1952), obwohl er den Wert einer einmaligen Urinprobe zur Diagnose für hochendemische Gebiete bestätigt, zu dem Schluß, in relativ schwächer endemischen Gebieten sei der so gewonnene Urinbefund älterer Probandengruppen nur als Anhaltspunkt für eine Diagnose zu sehen. Ein einmalig negativer Urinbefund schließt keinesfalls eine Infektion aus.

4.2. Immunologie

Bereits frühe Autoren wie BLACKLOCK (1925) schlossen aus der Diskrepanz von Infektionsdauer und Reinfektionshäufigkeit gegenüber der Eiexkretion auf das Vorhandensein infektionsbegrenzender Faktoren, die mit fortschreitender Entwicklung der Immunitätsforschung zunehmend bekannter werden (CAPRON and CAPRON, 1972). Da das Fehlen absolut zuverlässiger Anthelminthika mit vernachlässigbaren Nebenwirkungen sichere und kontrollierte Untersuchungen des Infektionsverlaufs am Menschen verbietet, ist man auf Tiermodelle angewiesen, wobei, wegen der erkannt geringen Parallelen zur Immunitätsentwicklung beim Menschen, Maus und Hamster zunehmend durch Primatenmodelle ersetzt werden (LEWERT, 1970).

Paviane, die wiederholt einer geringen Cercariendosis von *S. haematobium* ausgesetzt waren, wurden partiell resistent gegen

Neuinfektionen und zeigten ein geringeres Eiaufkommen im Urogenitalsystem als andere Versuchstiere, die nur einmal stark infiziert wurden, außerdem waren die pathologischen Organmanifestationen bei der Obduktion wesentlich milder (CHEEVER et al., 1974). Obwohl sich diese Befunde wegen der bei Pavianen zu beobachtenden Tendenz zur Selbstbegrenzung der Infektion ohne Immunität (phenomenon of self-cure, CHEEVER et al., 1974) nach Meinung der Autoren nur unter Vorbehalt auf den Menschen übertragen lassen, ähneln sie doch den epidemiologischen Beobachtungen der altersreduzierten Eiausscheidung und Symptombabschwächung bzw. führen zu der Prämisse einer schrittweisen Resistenzentwicklung bei Menschen in endemischen Gebieten.

Die Vorgänge, die zu einer Resistenzentwicklung führen, sind äußerst komplexer Natur. Nachdem alle Versuche zur passiven oder aktiven Immunisierung durch Übertragung von Hyperimmunserum oder Parasitenantigenen in Form von Homogenaten getöteter Würmer oder deren Sekreten bislang gescheitert sind, scheint eine homologe Immunität, zumindest beim untersuchten Rhesusaffen, an die Anwesenheit von lebenden, adulten Würmern gebunden zu sein (SMITHERS, 1972).

NASH et al. (1974) isolierten aus Wurmextrakten und aus dem Serum hochinfizierter Mäuse ein hitzestabiles Antigen hohen Molekulargewichts mit allen Charakteristiken eines Polysaccharids, dessen Rolle im Parasitenmetabolismus und in der Immunantwort des Wirts noch gänzlich unbekannt ist. Daß jedoch eine Immunantwort vorhanden sein muß, zeigt die in vitro-Hemmung oder Abtötung von in Nährkultur gezogenen Würmern durch Hyperimmunserum von mit diesem Antigen sensibilisierten Kaninchen, die zur Lokalisation dieses "Letalfaktors" in der IgG-Fraktion des Kaninchens führte.

Adulte Würmer werden jedoch nicht durch Hyperimmunserum tangiert, wenn sie (in vivo oder in vitro) Gelegenheit zum Kontakt mit dem Wirtsorganismus hatten. Bereits 15 Tage nach der Cercarieninfektion z.B. von Mäusen besitzen alle Schistosomulen soviel Wirtsantigen, daß sie in gegen Mauserythrozyten sensibilisierten Affen zerstört werden (SMITHERS, 1972). Die Herkunft dieser Oberflächenantigene klärten SELL and DEAN (1972) als passiv vom Wirt adsorbiert und nicht als aktiv vom Parasiten ge-

bildet auf, wie noch CAPRON et al. (1968) vermutet hatten.

Die Antigene sind in der Erythrozytenmembran des Wirts lokalisiert und nur teilweise identisch mit den spezifischen Blutgruppenantigenen, was auf den Besitz mehrerer Wirtsantigene beim Parasiten hindeutet (SMITHERS, 1972). Die sich aus diesem "immunologischen Mimikry" ableitenden Konsequenzen belegen SMITHERS and TERRY (1969) mit dem Begriff der konkomitanten Immunität (concomitant immunity): Die im Wirt vorhandenen Parasiten provozieren, selbst geschützt, eine Immunantwort des Wirts, welche die Reinfektionen begrenzt und dadurch eine evtl. zum Tode des Wirts führende Überladung mit Parasiten verhindert (SMITHERS, 1972).

Im Verlauf der Stadien einer normalen Schistosomeninfektion setzt sich der Wirt mit einer Reihe von Parasitenantigenen auseinander. Die Hauptrolle in der Pathologie der Schistosomiasis spielt ohne Zweifel die Reaktion des Wirtsorganismus auf die Schistosomeneier in Form der Granulombildung (WARREN, 1973). Diese ist in Tiermodellen ausführlich untersucht (ERICKSON et al., 1974) und offensichtlich mehr von der Schistosomenspezies als von der Quantität der Eier abhängig (ERICKSON et al., 1974). Die Fähigkeit zur Kreuzsensibilisierung durch Eiantigene ist bei den drei menschenpathogenen Spezies nur gering bis gar nicht ausgeprägt (WARREN and DOMINGO, 1970). Für die Ausbildung einer immunologischen Sensibilität gegen Eier ist ausschließlich das Eistadium selbst verantwortlich, da sich mit keinem anderen Schistosomen-Entwicklungsstadium eine Sensibilisierung erreichen läßt (s. SMITHERS, 1972). Durch pharmakologische Ei-suppressionsversuche mit Mäusen wiesen HILLYER et al. (1975) experimentell nach, daß Eier stärker als die anderen Stadien die Bildung von Wirtsantikörpern anregen, die jedoch auch gegen adulte Würmer und Cercarien gerichtet sind. SMITH (1974) isolierte aus lebenden Eiern von *S. mansoni* ein proteolytisches Enzym, welches sehr wahrscheinlich mit dem Eiantigen identisch ist, das eine zellgebundene Immunität induziert. Dieses verwendeten BOROS et al. (1973) bei Meerschweinchen und demonstrieren damit die Möglichkeit, mit Eiantigenen verzögerte Hautreaktionen vom Tuberkulintyp und Granulombildungen um *S. mansoni*-Eier hervorzurufen.

Gleichermaßen läßt sich eine Hypersensibilität vom verzögerten Typ induzieren, wenn Cercarienantigene verwendet werden. Proteolytische Enzyme aus Cercarienextrakten von *S. mansoni* wurden von DRESDEN und ASCH (1972) charakterisiert als gegen das Eiweißgerüst des Protein-Polysaccharidkomplexes im Säuger-Bindegewebe gerichtet. YUAN und SELL (1974) sehen in den Proteinkomponenten der Cercarien einen höchst wirksamen Stimulus für die frühzeitige Entwicklung verschiedener Arten von Immunität im Wirt und vermuten letztlich Polysaccharide als Induktoren der verzögerten Hypersensibilität. Diese Vielfältigkeit im Immungeschehen der Schistosomiasis mag erklären, warum es bis jetzt noch nicht endgültig gelungen ist, immunologische Verfahren zu entwickeln, die mit genügender Spezifität in der Erfassung von Chronizität, Aktivität und Resistenz im Infektionsverlauf arbeiten.

4.3. Serumproteinfraktionen und Immunglobuline

Frühere Studien der Serumproteine bei Schistosoma-Infektionen zeigten charakteristische Veränderungen im Verhältnis der Proteinfraktionen. SADUN und WALTON (1958) fanden bei Schistosomiasis japonica-infizierten Japanern einen signifikanten Anstieg der α_1 - und γ -Globuline sowie des Gesamtproteins und eine ebenso signifikante Erniedrigung des Albumins im Vergleich zu einer nicht infizierten Kontrollgruppe. Bei experimentell infizierten Kaninchen sahen sie entsprechend eine deutliche Verminderung des Albumins und einen Anstieg des γ -Globulins.

KHAFAGY (1972) beschreibt eine starke Erhöhung des Gesamtproteingehalts im Serum von 20 Patienten im aktiven Stadium der Bilharziose. SOLIMAN et al. (1973) untersuchten 23 Kinder mit *S. haematobium*- und 15 mit *S. mansoni*-Infektionen. Das Albumin war deutlich erniedrigt, das γ -Globulin, verursacht durch hohe IgG-Spiegel, signifikant erhöht. Die Erhöhung des Immunglobulin G war bereits sechs Monate nach der Infektion festzustellen.

Die Seren der Probanden aus Mobai, bei denen eine Proteinbestimmung vorgenommen wurde, bestätigen diese Befunde. Da in den Mittelwerten der Proteinfraktionen die Werte aller Probanden, auch

der nicht infizierten, zusammengefaßt sind, wird deutlich, daß die signifikante Erhöhung der γ -Globulin- und die kompensatorische Erniedrigung der Albuminfraktion nicht spezifisch für eine Schistosomiasis sind. So zeigten JACHOWSKI et al. (1973), daß nur ein relativ geringer Anteil der γ -Globuline direkt gegen Schistosoma-Antigene gerichtet, der weitaus größere Teil jedoch unspezifisch ist.

Die mittleren Konzentrationen des Gesamtproteins und der Proteinfractionen, die MICHAUX (1968) bei Bantus untersuchte, weisen die gleichen charakteristischen Werte auf, wie die Mobaier Seren, was wohl für alle Bevölkerungen allgemein parasitologisch endemischer Gebiete gelten dürfte.

Die deutliche Erhöhung des IgG bei IgA- und IgM-Werten im Normbereich entspricht den Beobachtungen von MORIEARTY and LEWERT (1974c) in Uganda, ANTUNES et al. (1972) in Ghana und von MC-FARLANE (1973) in mehreren tropischen Ländern. MORIEARTY and LEWERT (1974c) fanden keinen bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Intradermaltest-Reaktion und der Höhe der Immunglobuline G, A, M.

Die z.B. bei der Atopie für die allergische Reaktion vom Soforttyp verantwortlichen Antikörper (Reagine) werden als Immunglobulin E (IgE) bezeichnet (WÜTHRICH, 1970). Der Mechanismus der sofortigen Hypersensibilitätsreaktion kommt nach Anheftung des Fc-Anteils des IgE-Moleküls besonders an Mastzellen (STANWORTH et al., 1968) und nach Bindung von Antigen durch Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren der allergischen Reaktion zustande (ausführliche Übersicht mit sehr umfangreicher Literatur bei LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1974).

Nachdem erhöhte IgE-Konzentrationen, die typisch für Allergosen sind, auch bei vielen parasitären Erkrankungen gefunden wurden (LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1974; ITO et al., 1972), scheint ihre Bedeutung dort in der histamin- (oder Analoga) vermittelten Hemmung oder Zerstörung der Parasiten auf ihrem Entwicklungsweg im Wirtsorganismus zu liegen (LEWERT, 1970).

Sofern die Haut hauptsächliche Eintrittspforte des Parasiten ist, wie z.B. bei der Schistosomiasis, gewinnt die IgE-vermittelte Abwehrreaktion eines sensibilisierten Wirts besonderes Ge-

wicht durch die Einschränkung von Reinfektionen (DÖNGES, 1964). Der Wert einer Bestimmung von zirkulierendem IgE im Serum zur Feststellung der Immunitätslage des Patienten ist jedoch zweifelhaft, da die Zellfixierung der IgE-Moleküle nachweislich ihr Vorhandensein im Serum überdauert (LEWERT, 1970).

ITO et al. (1972) fanden bei Schistosomiasis japonica-Patienten mittlere IgE-Werte von 1080 ng/ml. Diese Maßeinheit ist mittlerweile neu definiert, nachdem sich zeigte, daß die Gleichsetzung von 1 ng/ml mit 1 E./ml nicht zutrifft. Als 1 Einheit/ml gilt nun der 10 000. Teil eines WHO-Standards, 1 E./ml enthält 2.42 ng IgE (LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1974). Der von ITO et al. (1972) berichtete Wert kann also wohl mit der Maßeinheit E/ml gelesen werden. Die Angaben von Normalwerten in der Literatur schwanken, jedoch dürften Werte bis 1000 E/ml noch im Normbereich liegen (LAMERZ und FATEH-MOGHADAM, 1974). ENDERS et al. (1974b) fanden bei 95.8 % von 520 an Schistosomiasis erkrankten Patienten IgE-Spiegel von über 1000 E/ml, davon zeigte knapp die Hälfte Werte über 10 000 E/ml.

In insgesamt 62 Seren aus Mobai waren bei 84 % erhöhte IgE-Konzentrationen zu finden, von 37 Probanden mit gesicherter *S. haematobium*-Infektion zeigten 35 (95 %) Werte über 1000 E IgE/ml. Ein Vergleich der Hauttestreaktionen vom Soforttyp mit der Höhe der IgE-Konzentrationen ergab keinen stringenten Zusammenhang zwischen Indurationsgröße und IgE-Wert. Es scheint jedoch, daß Indurationen unter 1 cm² häufiger mit niedrigeren IgE-Werten kombiniert sind als umgekehrt.

Die Betrachtung der IgE-Konzentrationen als Funktion der Titerhöhe im IHA bzw. eines positiven oder negativen Eibefunds läßt die Tendenz zur Verknüpfung von Titern unter 1:16 bzw. negativem Eibefund, sowie von Titern ab 1:16 und positivem Einbefund mit höheren IgE-Konzentrationen erkennen. Eine in Anbetracht der geringen Klassenbesetzung vorläufige Trendanalyse weist auf eine mögliche Absicherung dieser Befunde bei größeren Stichprobenumfängen hin.

Diese Ergebnisse mögen auf den ersten Blick im Gegensatz zu den Befunden von SCHWARZ et al. (1971), JARRETT and STEWART (1973) und MORIEARTY and LEWERT (1974c) stehen, die keine direkte quan-

titative Beziehung zwischen Hauttestreaktionen bei verschiedenen Techniken und Serum-IgE-Konzentrationen feststellen konnten. Sicher ist vorerst nur, daß ein ausreichend zuverlässiger Regressionsschluß von der IgE-Konzentration auf die Werte von IDT oder IHA bei der untersuchten Stichprobe nicht vorgenommen werden kann.

Die Bestimmung der IgE-Konzentration im Serum liefert also vorläufig, abgesehen von der bekannten Tatsache der Erhöhung bei Schistosomiasis, keine Informationen, die eine Verwendung als trennscharfes Diagnostikum bei der quantitativen Erfassung der Schistosomiasis haematobia rechtfertigen. Andererseits zeigte es sich, daß die einfache radiale Immundiffusionsmethode zur Bestimmung der Serum-IgE-Konzentrationen auf Immundiffusionsplatten als Routineverfahren unkompliziert zu handhaben ist. Eine Intensivierung der Präzipitate (SIEBER und BECKER, 1974) ist bei der Untersuchung von Seren aus parasitologisch endemischen Gebieten mit den zu erwartenden relativ hohen IgE-Konzentrationen nicht erforderlich; die Sensibilität der Methode kann mit einer unteren Nachweisgrenze von ca. 800 bis 850 E/ml als durchaus genügend angesehen werden.

4.4. Intradermaltest

Seitdem FAIRLEY and WILLIAMS (1927) den IDT zum ersten Mal zur Diagnose der Bilharziose anwendeten, beschäftigte man sich ausgiebig mit seiner Verbesserung, um Spezifität und Sensibilität zu erhöhen (KAGAN and PELLEGRINO, 1961). Als Antigen der Wahl hat sich adultes Wurmantigen der menschenpathogenen Stämme erwiesen (DAVIES and ELIAKIM, 1954; KAGAN and PELLEGRINO, 1961). Bekannt ist ferner, daß der IDT infektionsspezifisch ist, d.h. nicht von anderen Helmintheninfektionen oder Allergosen beeinflusst wird und daß er nicht geeignet zur Beurteilung eines Therapieerfolgs ist (KAGAN and PELLEGRINO, 1961). Durch Entwicklung eines Referenzantigens und Standardisierung des Nitrogengehalts und der Auswertungsmethode ist der IDT mittlerweile zu einem in der Durchführung und Auswertung einfachen Routineverfahren geworden.

In der Vergangenheit wurde besonderer Wert auf die Definition eines Kriteriums gelegt, ab wann der IDT als positiv anzusehen ist (ISHIZAKI et al., 1963). Dabei dienten als Parameter die Induration, das Erythem und die Antigenverdünnung (ISHIZAKI, 1964). Mittlerweile ist es bei Verwendung von dem WHO-Referenzantigen identischen Testantigenen gebräuchlich geworden, Indurationen ab 1 cm^2 als positiv zu bezeichnen (ENDERS et al., 1974b).

Im Gegensatz zu VELIMIROVIC et al. (1969), die nach der Applikation von Kontrollantigen bei Patienten bis zum Alter von 15 Jahren vermehrt das Auftreten von Hautschwellungen beobachteten, wurden in Mobai keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen in der Reaktion auf das Kontrollantigen gesehen. Es scheint daher bei Anwendung des benutzten Test-Sets keine Notwendigkeit zu bestehen, aus dem von VELIMIROVIC et al. (1969) so bezeichneten β -Kriterium (Verhältnis von Kontroll-Antigen- und Test-Antigen-Induration) für jüngere Probanden eine neue Definition der Positivität zu bilden. Dies mag nur bei den überaus seltenen Fällen einer allergischen Reaktion auf die Bestandteile des Kontrollantigens erforderlich sein.

Da in der vorliegenden Studie nur die Hautreaktionen vom Soforttyp interessierten, wurden keine Nachuntersuchungen der Injektionsstellen durchgeführt, was bei den meisten Probanden aus technischen Gründen auch nicht möglich gewesen wäre. Zuverlässige Aussagen über das Auftreten von Hautreaktionen des verzögerten Typs können daher nicht gemacht werden.

Rein zufällig wurden bei einigen Kindern nach mehreren Tagen auftretende, entzündliche Hautreaktionen an den Injektionsstellen der Antigene entdeckt, die in einem Fall ulcerierten. Da sich verzögerte Hypersensibilitätsreaktionen gewöhnlich nach spätestens 72 Stunden zurückzubilden beginnen (MADDISON et al., 1973), dürfte es sich in diesen Fällen sicherlich um eine sekundäre bakterielle Infektion gehandelt haben, denn einige Kinder wurden beim Kratzen der juckenden Injektionsstellen beobachtet. Gegen eine atypische zellgebundene Immunreaktion spricht ferner das seltenere Auftreten des verzögerten Typs bei Kindern im Gegensatz zu Erwachsenen (MORIEARTY and LEWERT, 1974b).

Überaus starke Sofortreaktionen bei einigen älteren Männern waren mit IgE-Werten zwischen 2000 und 10 000 E/ml und über der Norm liegenden IgG-Konzentrationen verbunden. Das Vorhandensein von hautsensibilisierenden IgG-Antikörpern ist kürzlich beschrieben worden (GREENE, 1974) und mag in Verbindung mit den erhöhten IgE-Konzentrationen zu überstarken Sofortreaktionen führen.

Die bimodale Verteilungskurve der IDT-Indurationen in der Gesamtstichprobe weist auf die bereits nach der parasitologischen Untersuchung geäußerte Vermutung hin, das Gebiet um Mobai sei als mittleres Endemiegebiet einzustufen. In hochendemischen Gebieten findet sich gewöhnlich eine unimodale Verteilung der IDT-Werte (KHALIL, 1967). Die Verteilung der Indurationen in den einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen entspricht den Befunden anderer Autoren (VELIMIROVIC et al., 1969; MORIEARTY and LEWERT, 1974b) in endemischen Gebieten. Mädchen von 6-12 Jahren zeigten die geringste Sensibilität, mit zunehmendem Alter erhöhte sich die Zahl der positiven IDT-Werte und erreichte bei erwachsenen Frauen, der Gruppe mit der höchsten Exposition für Infektionen, ein Maximum, erwachsene Männer hingegen wiesen die stärksten Hautreaktionen auf.

Die Altersabhängigkeit der Indurationsgröße ist nach KLOETZEL and DA SILVA (1967) allein eine Funktion der Infektionsdauer und nicht durch Veränderungen im physiologischen Reaktionsmuster des Organismus, z.B. der Haut, bedingt. Kinder zeigen daher nur wegen der entsprechend kürzeren Expositionsdauer schwächere Reaktionen als Ältere. Die altersabhängige Konversion von negativen zu positiven IDT-Werten ist als Funktion der Erstinfektion zu sehen (IIGIMA et al., 1968).

In der Stärke der Hautreaktionen bestehen in allen Altersgruppen Geschlechtsdifferenzen; Männer zeigen häufiger größere Indurationen als Frauen. Am geringsten ist dieser Unterschied in der mittleren Altersgruppe ausgeprägt, hier treffen sich offensichtlich die Parameter Infektionsdauer und Expositionsrate.

Das homologe (aus adulten *S. haematobium*) und das heterologe IDT-Antigen (aus adulten *S. mansoni*) zeigen zwar beide in den verschiedenen Gruppen einen ausreichenden Anteil an gemeinsam

festgelegter statistischer Varianz (das bedeutet eine positive Korrelation), sind jedoch im kritischen Differenzierungsbereich um 1 cm^2 unterschiedlich sensibel. Die Mittelwerte des heterologen Antigens liegen alle deutlich, teilweise statistisch signifikant, unter denen des homologen Antigens, wodurch die Differenzierungsfähigkeit besonders in der Gruppe der Kinder leidet.

Die Sensibilität ist definiert als Anteil der Indurationen ab 1 cm^2 bei parasitologisch positiven Patienten, bezogen auf die Gesamtzahl parasitologisch positiver Patienten, d.h. als Konkordanz von Eibefund und IDT-Befund. Sie beträgt beim homologen Antigen in der Gesamtstichprobe 95.3 %, das heterologe Antigen zeigt nur eine Sensibilität von 82.7 %.

In einem reinen *S. mansoni*-Endemiegebiet fanden WARREN et al. (1973a) entsprechend für das homologe Antigen (adult) eine Sensibilität von 89-95 % und für das heterologe *S. haematobium*-Antigen (adult) eine solche von nur 74 %. Die Verwendung regional verschiedener Stämme der homologen Spezies scheint jedoch keinen bedeutsamen Einfluß auf die Sensibilität des IDT zu haben (WARREN et al., 1973b).

In Anbetracht einer Erhöhung der Sensibilität des IDT um 12.6 % bei Verwendung eines homologen Antigens sollte diesem, zumindest bei Untersuchungen in endemisch einheitlichen Gebieten, der Vorzug gegeben werden.

Eine Kombination beider Antigene bringt keine Erhöhung der Sensibilität mit sich, da in keinem Fall das homologe Antigen allein falsch negativ war.

Positive IDT-Resultate bei negativem Eibefund von *S. haematobium* im Urin lassen sich mit zunehmendem Alter schwerer interpretieren. Selbst bei objektiver klinischer Beendigung der Infektion durch die kontrollierte Wirkung von Anthelminthika beginnen sich die IDT-Werte erst nach ca. zwei Jahren zu verringern (ISHIZAKI, 1970); eine vollständige Konversion ins Negative halten VELIMIROVIC et al. (1969) jedoch für zumindest selten. Bei vier Personen mit verifizierter, offensichtlich erfolgreicher Behandlung wurden, wie zu erwarten, IDT-Werte ab 1.7 cm^2 gefunden. Diese "echten" falsch positiven Befunde sind jedoch von jenen zu tren-

nen, die auf einer schwachen Infektion oder auf dem Versagen der parasitologischen Nachweismethode beruhen. Je jünger die Probanden sind, desto geringer ist die Rate der "Infektion ohne Einachweis", bei Mädchen von 6-12 Jahren beträgt sie nur 3.8 % gegenüber 40.0 % bei erwachsenen Männern und 37.8 % bei Frauen. Dies mag an der etwas geringeren Sensibilität des IDT bei Kindern liegen, die mit dem Zeitpunkt oder der Schwäche der Infektion zusammenhängt; denn es ist bekannt, daß bei Kindern der IDT-Wert hoch positiv mit der Intensität der Infektion korreliert (MCKAY et al., 1973).

Solange man eine Infektion nicht durch wiederholte parasitologische Untersuchungen und klinisch-diagnostische Verfahren mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen kann, sollte ein positiver IDT-Befund als Anzeichen für eine vorliegende Bilharziose-Infektion gelten. Dieses Vorgehen mag solange erlaubt sein, wie ein bestimmter Anteil "richtig negativer" Probanden (IDT unter 1 cm^2 , kein Einachweis) in der Population endemischer Gebiete nicht unterschritten wird. Im Gebiet von Mobai sind 28.1 % der erwachsenen Probanden sowohl im IDT als auch im parasitologischen Befund negativ, gegenüber einer negativen Rate von Null (KHALIL, 1967) und knapp 10 % (VELIMIROVIC et al., 1969) in hochendemischen Gebieten Ägyptens.

In mittleren endemischen Gebieten kann also der IDT einen zuverlässigen Überblick über die Prävalenz der Infektion bieten. Er ist in der Lage, Unterschiede in der Morbiditätsrate der Alters- und Geschlechtsgruppen zu sichern und erfaßt darüber hinaus Expositionsdauer und Infektionsstärke. Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit der IDT-Befunde konnten in Mobai aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden. Nach ISHIZAKI (1970) besitzt der IDT jedoch eine hohe Wiederholungszuverlässigkeit nach mehreren Tagen und bei verschiedenen Hauttemperaturen mit adultem *S. japonicum*-Antigen.

Zur Frage der Präferenz der Hautreaktionen vom Soforttyp (immediate hypersensitivity, IHS) oder vom verzögerten Typ (delayed hypersensitivity, DHS) führten MORIEARTY and LEWERT (1974a,b) Untersuchungen in Uganda durch. Sie bescheinigten den DHS-Reaktionen eine geringe Brauchbarkeit für Felduntersuchungen wegen

ihrer niedrigen Sensibilität im Vergleich zu IHS-Reaktionen. Obwohl die DHS ein besserer Indikator für den Resistenzstatus des Patienten darstellt, ist die Methode zeitlich und organisatorisch zu aufwendig und hätte z.B. in Mobai bei ambulanten Patienten nicht durchgeführt werden können.

4.5. Serologische Diagnostik

Für die serologische Diagnostik der Schistosomiasis steht mittlerweile eine Reihe von mehr oder weniger praktikablen Verfahren zur Verfügung: der Objektträger-Flockungstest (BRANDT and FINCH, 1946; ANDERSON and NAIMARK, 1960; PELLEGRINO, 1964), die Komplement-Bindungs-Reaktion (ANDERSON and NAIMARK, 1960; DUNSTON and PEPLER, 1965; ANTUNES and PELLEGRINO, 1966; TANAKA et al., 1972; DENNIS et al. 1972), verschiedene Immunofluoreszenz-techniken (SADUN et al., 1961; ANDERSON et al., 1961; CAMARGO et al., 1965; KAGAN et al., 1965; ROMBERT, 1968), der Immuno-elektroadsorptionstest (MATHOT and ROTHEN, 1968), der Bentonit-Flockungstest (KAGAN and CAHILL, 1968; ALLAIN et al., 1972), der Cholesterol-Lecithin-Objektträger-Flockungstest (KAGAN and CAHILL, 1968), der Urinpräzipitin- und Circumovalpräzipitin-Test (SHOEB et al., 1969), der Latex-Agglutinationstest (KAGAN and NORMAN, 1970), nur um einige der bekanntesten Methoden zu nennen. KAGAN and NORMAN (1970) geben einen umfassenden Überblick über die serodiagnostischen Methoden. Viele von ihnen erfordern einen hohen apparativen Aufwand. Die Herstellung oder Lagerung der Antigenzubereitungen ist umständlich und die Durchführung der Tests nur in einem gut ausgerüsteten Laboratorium möglich. Auch neue Methoden mit zu erwartender hoher Spezifität wie z.B. das DASS (defined antigen substrate spheres)-System (DEELDER and PLOEM, 1974) sind kaum unter Feldbedingungen durchzuführen. Auf der anderen Seite stehen kommerzielle Antigene für serodiagnostische Routinemethoden zur Verfügung, die relativ einfach und genau arbeiten (ROMMEL, 1975).

Der indirekte Hämagglutinationstest (IHA) wurde von KAGAN and PELLEGRINO noch 1961 als im Erprobungsstadium befindlich bezeichnet (KAGAN and PELLEGRINO, 1961). Bis 1962 existierten nur

vier Veröffentlichungen über die Serodiagnostik der Schistosomiasis mit dem IHA (WARREN and NEWILL, 1967). Vor einigen Jahren begannen systematische Untersuchungen zur Verbesserung des IHA (KAGAN, 1968). Nach Optimierung der Erythrozytenstabilisierung und der Antigenkopplung mit der Möglichkeit zur Lyophilisation kann der IHA heute als unkompliziertes, in der Durchführung standardisiertes serologisches Verfahren gelten (ROMMEL, 1975).

Der Einfluß des verwendeten Antigens auf die Sensibilität des IHA ist von mehreren Autoren untersucht worden (z.B. SAWADA et al., 1969; OELERICH et al., 1974; KRUPP, 1974; UMALY et al., 1974a,b). OELERICH et al. (1974) stellten bei *S. mansoni*-infizierten Mäusen nur geringe Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen heterologen Trematodenantigenen im IHA fest, was für eine hohe Spezifität der Schistosomen-Antigene spricht. Bei Verwendung von Antigenen aus verschiedenen Entwicklungsstadien, unterschiedlicher Spezies und differenter Zubereitung fanden UMALY et al. (1974a), daß die Seren von Patienten mit verifizierter *S. haematobium*-Infektion im IHA auf *S. mansoni*-Cercarien-Antigen stärker reagierten als auf *S. mansoni* Adult-Antigen und am schwächsten auf *S. japonicum* Adult-Antigen. Erstaunlicherweise reagierten alle homologen Seren (von Patienten mit verifizierter *S. mansoni*-Infektion) auf die Antigene schwächer als die heterologen Seren. Zum gleichen Ergebnis kamen VELIMIROVIC et al. (1969), die im IDT mit *S. mansoni* Adult-Antigen (WHO-Referenz-IDT-Antigen) bei heterologen Infektionen eine höhere Empfindlichkeit feststellten, ohne hierfür eine Erklärung anzubieten. Im Gegensatz dazu zeigten ENDERS et al. (1972), daß durch *S. haematobium*-Infektion verursachte Titer bei homo- und heterologem Adult-Antigen um 1 bis 2 Stufen niedriger liegen als bei *S. mansoni*-Patienten.

Die in der vorliegenden Untersuchung mit dem IHA bestimmten Titer von *S. haematobium*-infizierten Probanden liegen bei Verwendung von homologem Adult-Antigen alle statistisch abgesichert über den Titern des heterologen Adult-Antigens. Dies gilt auch für die unausgelesene Stichprobe sowie für alle Alters- und Geschlechtsgruppen. Das heterologe Antigen weist eine derart geringe Sensibilität auf, daß keine erkennbare Beziehung zwischen

Titerhöhe und parasitologischem Befund besteht. Bei Definition eines Titers von 1:16 als positiv hat das heterologe Antigen eine Sensibilität von nur 18.9 % gegenüber 85.8 % des homologen Antigens.

WOO & SOLTYS (1972) berechneten eine Sensibilität des IHA von 80 % bei der Diagnose der Afrikanischen Schlafkrankheit mit einem speziellen Trypanosomen-Antigen. UMALY et al. (1974a) fanden bei *S. masoni*-Patienten eine solche von 40 % mit homologem und 63 % mit heterologem Adult-Antigen.

Für die Immunodiagnostik der Bilharziose im *S. haematobium*-endemischen Gebiet von Mobai ist also nachgewiesen, daß beim IDT und IHA nur die Verwendung des homologen Antigens eine diagnostisch relevante Sensibilität sicherstellt. Da jedoch auch bei Verwendung des homologen Antigens die IHA-Titer insgesamt sehr niedrig liegen (nur 9.7 % aller Probanden haben Titer über 1:128), muß man bedenken, ob ein zwar spezies-homologes, aber geografisch heterologes Antigen die Spezifität des IHA einschränkt.

Zwar sollen geografisch heterologe Antigene beim IDT keinen Einfluß auf die Sensibilität haben (WARREN et al., 1973b), doch ist es denkbar, daß die für die im IHA geprüften serologischen Reaktionen verantwortlichen Antigene in ihrer Zusammensetzung und/oder gemeinsamen Wirkung von geografisch spezifischen Verschiedenheiten der adulten Schistosomen abhängen. Ob das Antikörpermuster des Wirts mit differenten Antigenen geografisch verschiedener Schistosomenspezies variiert und damit zwar nicht im IDT, wohl aber im IHA mit seinem serologisch anderen Mechanismus Spezifitätsveränderungen bewirkt, müßte durch geografisch homologe Adult-Antigene geprüft werden.

Die Gütekriterien des IHA wurden durch Wiederholungsanordnung und Kontrollgruppenverfahren ermittelt. Die Reliabilität (Wiederholungszuverlässigkeit) ist ausgezeichnet, der IHA liefert also voll reproduzierbare Ergebnisse. Ferner zeigte sich, daß mindestens 80tägige Lagerung bei -20°C keinen Einfluß auf die Reproduzierbarkeit der Antikörpertiter in den Probandenseren gehabt hat. Die Gültigkeitsuntersuchung des IHA diente gleichzeitig der Festlegung des Positivitäts-(Diskriminanz-)kriteriums mit homo-

logem Antigen. Nur 2 % von 100 bekannt negativen Kontrollseren erreichten einen Titer von 1:16, dem somit, als Diskriminant-titer definiert, in der positiven Versuchsgruppe eine Sensibilität von 85.8 % entspricht. Die 14.2 % falsch negativen Titer sind relativ unabhängig von Alter und Geschlecht der Probanden, was den Schluß zuläßt, daß der IHA nicht die Chronizität, wohl aber die Intensität der Infektion reflektiert (s. JACHOWSKI et al., 1963; WILLIAMS et al., 1968).

4.6. Zusammengefaßte Diagnostik

Mit dem IDT sind bei Verwendung eines homologen Antigens 121 von 127 Probanden mit gesicherter Eiausscheidung richtig diagnostiziert worden, der IHA ergab mit homologem Antigen 109 mal einen positiven Titer. Die Konkordanz beider Verfahren beträgt 82.7 %. Sechzehnmal war der IDT allein, viermal der IHA allein positiv. Bei einer Kombination beider Verfahren ist es möglich, 98.5 % aller parasitologisch nachgewiesenen Infektionen zu erkennen. Zwei Probanden, die in beiden Verfahren negativ blieben, waren Jungen im Alter von 6 Jahren. Bei ihnen könnte es sich um eine frische Infektion gehandelt haben. Dafür sprechen auch die IDT-Indurationen, die mit 0.9 cm^2 bei beiden knapp unter der Positivitätsgrenze lagen. Es ist nämlich bekannt, daß der Nachweis von Antikörpern mit dem IHA erst im späteren Verlauf einer Infektion möglich ist, wenn die Eiproduktion der Würmer bereits begonnen hat (DASILVA et al., 1969; OELERICH et al., 1974).

Abgesehen von diesen beiden Fällen war es also möglich, mit der Kombination der unkomplizierten und vor allem unter Feldbedingungen durchführbaren Methoden IDT und IHA eine parasitologisch nachgewiesene *S. haematobium*-Infektion, unabhängig von Alter und Geschlecht des Probanden, mit 100%iger Sicherheit zu verifizieren. Die Diagnose sehr frischer Infektionen scheint allerdings kaum möglich zu sein.

Von 173 bei einer einmaligen Urinprobe parasitologisch negativen Probanden zeigen 47.4 % ein immunologisches Befundmuster,

das den Verdacht auf eine Bilharziose-Infektion nahelegt. Davon waren bei 55 Probanden beide Verfahren positiv, zehnmal war nur der IDT und 17mal nur der IHA positiv. Bei keiner erwachsenen Frau und nur bei vier erwachsenen Männern war der IDT allein positiv, was zusätzlich, wegen der bekannt geringen Konversionsneigung des IDT ins Negative, die Vermutung einer floriden Infektion stützt.

4.7. Diagnoseschema

Mehrere Autoren schlagen Diagnoseschemata zur Verifizierung einer Bilharziose vor. KHALIL (1967) führt bei parasitologisch negativen Verdachtsfällen erst den IDT durch, schließt bei negativem Ergebnis eine Infektion aus und läßt erst bei positivem IDT eine klinische Untersuchung folgen. BLAZEK (1972) folgt dem gleichen Schema. WARREN and MAHMOUD (1975) schließen bei wiederholt negativer parasitologischer Untersuchung eine Infektion aus und lehnen den Gebrauch sero- und immunodiagnostischer Verfahren ab, da sie Kreuzreaktionen bei Patienten mit durchgemachter Cercariendermatitis befürchten. Das Auftreten solcher Kreuzreaktionen beschreiben MOORE et al. (1968) sowie HOHORST und ENDERS (1972) für den IDT; WIEDERMANN et al. (1973) fanden jedoch mit IDT und IHA keinen Hinweis auf Kreuzreaktionen bei Cercariendermatitis. Gegenüber dem Nutzen, den eine immunologische Diagnostik nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen bringt, erscheint das mögliche Auftreten von Kreuzreaktionen nur geringe Nachteile zu bringen.

Die Ergebnisse der hier berichteten Untersuchungen lassen für die Diagnose der Schistosomiasis haematobia in einem mittleren endemischen Gebiet, wie es offensichtlich der Raum um Mobai darstellt, bzw. für Reihentests zur Untersuchung der Epidemiologie der Bevölkerung in einem ähnlichen Gebiet, folgendes Diagnoseschema anwendungsnah und praktikabel erscheinen. Liefert ein parasitologisch negatives Urinsediment wegen anderer pathologischer Befunde, oder eine klinische Inspektion, Anhaltspunkte für eine Verdachtsdiagnose, sollten IDT und IHA mit homologem Antigen durchgeführt werden. Deutet das immunologische Befund-

muster auf eine floride Infektion hin, muß diese möglichst durch wiederholte parasitologische Untersuchungen verifiziert werden. Erst wenn diese mehrmals negativ bleiben, kann eine weitere klinisch-diagnostische Untersuchung, soweit die Möglichkeiten dafür vorhanden sind, oder eine spezifische Therapie beginnen.

Das Verfahren der Wahl zur Bestimmung des immunologischen Befundmusters ist die Diskriminanzanalyse. Sie erfordert empirische Daten über die epidemiologische Situation der Bevölkerung und über die Sensibilität und Spezifität der immunologischen Methoden. Am schärfsten arbeitet das Verfahren, wenn alle verwendeten immunologischen Methoden einen ungefähr gleichen Beitrag zur Trennung leisten, wie im vorliegenden Beispiel bei Frauen von 13-20 Jahren. Unter dieser Prämisse kann die dargestellte Trennformel mit definierter statistischer Sicherheit in der Lage sein, auch bei Versagen parasitologischer Nachweismethoden eine bestehende Infektion zu diagnostizieren.

5. Zusammenfassung

1. Während eines dreimonatigen Aufenthaltes an der Eastern Clinic von Dr. KOBBA in Mobai, Sierra Leone, wurden bei 310 Personen ab 6 Jahren und beiderlei Geschlechts Untersuchungen auf Schistosomiasis durchgeführt. Sie umfaßten: Erhebung soziografischer und klinischer Daten, Intradermaltests mit *S. haematobium*- und *S. mansoni*-Adult-Antigen, Untersuchung einer einmaligen Urinprobe auf pathologische Befunde und *S. haematobium*-Eier und Entnahme von Blutproben zur späteren Bestimmung der Antikörpertiter gegen Schistosomen-Antigen im indirekten Hämagglutinationstest (IHA) sowie einiger Serumprotein-Konzentrationen.
2. Parasitologische Stuhluntersuchungen ergaben keinen Hinweis auf das Vorkommen von *S. mansoni*. Der Raum Mobai kann als endemisches Gebiet mittlerer Stärke für *S. haematobium* gelten. Knapp die Hälfte aller Probanden von 6-20 Jahren sind Eiausscheider, bei Älteren gelingt der Einachweis seltener. Jungen und junge Männer sind öfter infiziert, erwachsene Männer, wegen der Tendenz zur Flächenwanderung, seltener als Frauen entsprechenden Alters. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zwischen beruflicher Tätigkeit und Parasitenbefall: Probanden mit hohem Expositionsrisiko, wie z.B. Landarbeiter und "Hausfrauen", zeigen die höchste Infektionsrate. Makrohämaturie ist unerwartet selten, jedoch liegen pathologische Urinsedimente mit Mikrohämaturie, Zylindrurie, Protein- und Bakteriurie bei ca. 50 % der Probanden vor. Der Gesundheitszustand ist allgemein durch die üblichen Tropenkrankheiten, insbesondere Malaria, Ankylostomiasis, Filariasis und Fehlernährung, erheblich eingeschränkt.
3. Die Hautreaktionen vom Soforttyp ergeben mit homologem IDT-Antigen in der Altersgruppe 6-12 Jahre zu 50.9 %, bei 13-20 Jahren zu 66.3 % und ab 21 Jahren zu 69.9 % Indurationen größer/gleich 1 cm^2 . Vier der sechs Indurationen unter 1 cm^2 bei parasitologisch positiven Probanden betreffen die Altersgruppe 6-12 Jahre, zwei die Gruppe "Frauen ab 21 Jahre".

Das heterologe Antigen hat im IDT für die Gesamtstichprobe eine Sensibilität von 82.7 %, das homologe Antigen von 95.3 % und für die Gruppe 6-12 Jahre von 92.2 %. Kinder reagieren im IDT demnach empfindlicher als bisher bekannt.

4. Der IHA liefert bei Verwendung des homologen Antigens reproduzierbare und aussagekräftige Ergebnisse; die Festlegung des Diskriminanztiters bei 1:16 nach Prüfung des Bereichs der unspezifischen Agglutination ergibt eine Sensibilität des homologen Antigens von 85.8 %. Die Verteilung der IHA-Titer ist offensichtlich altersunabhängig. Das heterologe *S. mansoni*-Antigen erweist sich als völlig unspezifisch und ist somit für die Serodiagnostik von *S. haematobium*-Infektionen unbrauchbar. Bei Kombination von IDT und IHA steigt die Sensibilität in allen Gruppen auf 100 %. Sehr frische Infektionen können jedoch serologisch nicht erfaßt werden.
5. Der Gesamtproteingehalt der untersuchten Seren liegt über den Normwerten gesunder Blutspender aus Marburg. Die Proteinfractionen zeigen eine deutliche Erniedrigung des Albumingehalts bei gleichzeitiger Erhöhung des γ -Globulin-Anteils, der durch häufig zwei- bis dreifach über der Norm liegende IgG-Konzentrationen bedingt ist. Die IgE-Konzentrationen im Serum sind teilweise über dreißigfach erhöht; wegen des geringen Stichprobenumfangs können aufgrund der Zahlenverhältnisse vermutete Zusammenhänge zwischen IgE-Konzentration, Eibefund, IDT-Induration und IHA-Titer statistisch nicht gesichert werden.
6. Es wird ein ausführlicher Literaturüberblick über Epidemiologie, Immunologie und immunologische Diagnostik der Schistosomiasis gegeben, der Vorschlag eines Diagnoseschemas für Reihenuntersuchungen gemacht und ein statistisches Trennverfahren zur Erstellung eines immunologischen Befundmusters beschrieben.

Literaturverzeichnis

1. Alio, I.S.:
Schistosomiasis in Sierra Leone. Report on a survey,
6 April - 8 May 1970
WHO unpubl. document, AFR/SCHIST/18 (1970)
2. Allain, D.S., Chisholm, E.S. and Kagan, I.G.:
Use of the bentonite flocculation test for the diagnosis of
Schistosomiasis.
Hlth.Serv.Rep. 87 (1972) 550-556
3. Anderson, R.I. and Naimark, D.H.:
Serologic diagnosis of Schistosoma mansoni infections.
II. Sensitivity of intradermal and serologic tests on indi-
viduals with an unequivocal diagnosis of Schistosomiasis.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 9 (1960) 600-603
4. Anderson, R.I., Sadun, E.H. and Williams, J.S.:
Preserves Cercariae in the fluorescent antibody (FA) test
for Schistosomiasis.
Exp.Parasitol. 11 (1961) 226-230
5. Ansari, N. (ed.):
Epidemiology and control of Schistosomiasis (Bilharziasis).
S.Karger, Basel (1973)
6. Antunes, L.J., Reis, A.P., Pellegrino, J., Tavares, C.A.
and Katz, N.:
Immunglobulins in human Schistosomiasis mansoni.
J.Parasitol. 57 (1971) 539-542
7. Antunes, L.J. and Pellegrino, J.:
Serological diagnosis of Schistosoma mansoni infection.
Conglutinative complement absorption test in human and ex-
perimental infections.
Bull.Wld.Hlth.Org. 35 (1966) 721-725
8. Azevedo, J. Fraga de:
Factors of dispersion of "Schistosoma haematobium" and
"Schistosoma mansoni".
Garcia de Orta (Lisboa) 16 (1968) 147-162
9. Becker, W., Rapp, W., Schwick, H.G. und Störiko, K.:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen
durch Immunpräzipitation
Zschr.Klin.Chem. 6 (1968) 113-224
10. Beese-van Laere, S.H.:
Das Verteilungsmuster von Blutgruppen- (ABO, Rh) und Serum-
eigenschaften (Gc, Haptoglobin, Transferrin) bei der Mende-

- Population in Mobai/Sierra Leone.
Dissertation, Marburg/L. (1976)
11. Blacklock, D.B. and Thompson, M.G.:
Human Schistosomiasis due to *S. Haematobium* in Sierra Leone.
Ann.Trop.Med.Parasit. 18 (1924) 211-234
12. Blacklock, D.B.:
Endemic goitre and Schistosomiasis in Sierra Leone.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 18 (1925) 395-427
13. Blazek, Z.:
Bilharziose - Problemkrankheit der Entwicklungsländer.
Dtsch.med.J. 23 (1972) 57-63
14. Boros, D.L., Schwartz, H.J., Powell, A.E. and Warren, K.S.:
Hypersensitivity, as manifested by granuloma formation,
dermal reactivity, macrophage migration inhibition and lymphocyte transformation, induced and elicited in guinea pigs with soluble antigens of *Schistosoma mansoni* eggs.
J.Immunol. 110 (1973) 1118-1125
15. Boyden, S.V.:
The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by antiprotein sera.
J.Exp.Med. 93 (1951) 107-120
16. Brandt, J.L. and Finch, E.P.:
A simple flocculation slide test for the diagnosis of Schistosomiasis.
Am.J.Clin.Path. 10 (1946) 141-149
17. Camargo, M.E., Hoshino, S. and da Silva, L.C.:
A slide fluorescent antibody technique with adult worm antigen for the serological diagnosis of Schistosomiasis mansoni.
Rev.Inst.Med.Trop.São Paulo 7 (1965) 327-331
18. Capron, A., Biguet, J., Vernes, A. and Afchain, D.:
Path.Biol.Paris 16 (1968) 121-131
19. Capron, A. and Capron, M.:
Recent immunologic aspects of human and experimental Schistosomiasis.
J.Egypt.Publ.Hlth.Ass. 58 (1972) 208-229
20. Carter, J.P., Diab, A.S., Nasiff, S., Sanborn, W.R., Grivetti, L.E. and Davies, J.A.:
Bacteriological and urinary findings in adolescent Egyptian males with and without urinary Schistosomiasis.
J.Trop.Med.Hyg. 73 (1970) 211-217

21. Cheever, A.W., Kuntz, R.E., Myers, B.J., Moore, J.A. and Huang, T.C.:
Schistosomiasis haematobia in African, Hamadryas, and Gelada baboons.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 23 (1974) 429-448
22. Clauß, G. und Ebner, H.:
Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen.
H.Deutsch Verl., Frankfurt/M. u. Zürich (1971)
23. Davies, A.M. and Eliakim, M.:
The value of different antigens in the diagnosis of chronic Bilharziasis by the skin and complement fixation tests.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 3 (1954) 728-741
24. Deelder, A.M. and Ploem, J.S.:
An immunofluorescence reaction for *Schistosoma mansoni* using the defined antigen substrate spheres (DASS) system.
J.Immunol.Meth. 4 (1974) 239-251
25. Dennis, D.T., Tanaka, H. and de Ramos, W.:
Complement-fixation reactions in Schistosomiasis: Quantitative studies.
Japan.J.Exp.Med. 42 (1972) 445-450
26. Dönges, J.:
Hautreaktionen bei Schistosomeninvasion.
Dtsch.med.Wschr. 89 (1964) 1512-1516
27. Dönges, J.:
Untersuchungen zur Ökologie von *Schistosoma haematobium* im Waldgebiet Südwest-Nigerias.
Z.Tropenmed.Parasit. 23 (1972) 272-277
28. Dresden, M.H. and Asch, H.L.:
Proteolytic enzymes in extracts of *Schistosoma mansoni* cercariae.
Biochim.Biophys.Acta 289 (1972) 378-384
29. Dunston, D.H.J. and Pepler, W.J.:
A new complement fixation test for Schistosomiasis.
S.Afr.Tydsk.Geneesk. 28 (1965) 162-164
30. Easmon, M.C.F.:
J.Trop.Med.Hyg. 11 (1924) 305-312
31. Enders, B., Hungerer, K.D. und Zwisler, O.:
Zur Serodiagnose der Chagaserkrankung und der Bilharziose des Menschen.
Behring Institut, Mitteilungen 52 (1972) 86-97

32. Enders, B.:
Serodiagnosis in Schistosomiasis.
Laboratory Notes, Behring Institute, August (1974) 46-62
33. Enders, B., Economy, D., Hungerer, K.D. and Zwisler, O.:
Evaluation of a purified Schistosoma skin test antigen for
the diagnosis of human Bilharzia infection.
Rev.Inst.Med.Trop.São Paulo 16 (1974 a) 305-316
34. Enders, B., Shaker, Z. and Zwisler, O.:
Serum IgE levels in individuals infected with Schistosoma
mansoni and Schistosoma haematobium.
Z.Tropenmed.Parasit. 25 (1974 b) 75-77
35. Engelbrecht, H., Jirovec, O., Nemeseri, L. und Rosicky, B.R.:
Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin und Veterinär-
medizin.
Akademie-Verlag, Berlin (1965)
36. Erickson, D.G., Jones, C.E. and Tang, D.B.:
Schistosomiasis mansoni, haematobia and japonica in ham-
sters: Liver granuloma measurements.
Exper.Parasitol. 35 (1974) 425-433
37. Fairley, N.H. and Williams, F.E.:
A preliminary report on an intradermal reaction on Schisto-
somiasis.
Med.J.Austral. 2 (1927) 811-818
38. Fallstudie Sierra Leone.
Wissenschaftl. Schriftenreihe d. Bundesministeriums f. wirt-
schaftl. Zusammenarbeit 24 (1/2), Klett, Stuttgart (1972)
39. Ferguson, G.A.:
Statistical analysis in psychology and education.
New York (1966)
40. Fisher, R.A.:
The statistical utilization of multiple measurements.
Ann.Eugenics 8 (1938) 376-386
41. Frank, H. und Koecher, P.H.:
Dtsch.Arch.Klin.Med. 197 (1950) 181-189
42. Gerber, J.H.:
Bilharzia in Boajibu.
I. J.Trop.Med.Hyg. 55 (1952) 52-58
II. J.Trop.Med.Hyg. 55 (1952) 79-93
43. Gordon, R.M., Davey, T.H. and Peaston, J.:
The transmission of human Bilharziasis in Sierra Leone,
with an account of the life-cycle of the Schistosomes con-

- cerned, *S. mansoni* and *S. hematobium*.
Ann.Trop.Med.Parasit. 28 (1934) 323-418
44. Greene, N.D.:
Schistosoma mansoni: IgG and IgE skin-sensitizing antibodies in infected baboons.
Exp.Parasit. 35 (1974) 219-224
45. Grunbaum, B.W., Lyons, M.F., Carroll, N.V. and Zec, J.:
Quantitative analysis of normal human serum proteins on permanently transparentized cellulose acetate membranes.
Microchem.J. 7 (1963) 54-56
46. Hairston, N.G.:
The dynamics of transmission.
in: Ansari, N., (ed.) siehe Referenz Nr.5 (1973) 250-336
47. Hays, W.L.:
Statistics for psychologists.
New York (1963)
48. Hegglin, R.:
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Thieme, Stuttgart (1975)
49. Hillyer, G.V., Reyes, C.N. and Hernández-Almenas, N.:
Nicarbazin in Schistosome infections: I. Antibody formation in mice and hamsters infected with *Schistosoma mansoni*.
Exp.Parasitol. 37 (1975) 442-448
50. Hohorst, W. und Enders, B.:
Bade-Dermatitis.
Die Gelben Hefte 1 (1972) 8-13
51. Iigima, T., Ito, Y. and Ishizaki, T.:
Epidemiological study on Schistosomiasis japonica among schoolchildren in an endemic area of Yamanashi prefecture.
Japan.J.Parasit. 17 (1968) 525-533
52. Ishizaki, T., Miyamoto, T., Araki, H. and Kutsumi, H.:
Statistical studies on immediate intracutaneous reactions due to various antigens. (1) Determination of the boundary between positive and negative reactions.
Japan.J.Med.Sci.& Biol. 16 (1963) 199-211
53. Ishizaki, T.:
A new criterion for the positive intradermal reaction to the antigen of *Schistosoma japonicum*.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 13 (1964) 674-680
54. Ito, K., Sawada, T. and Sato, S.:
Increased serum IgE level in individuals infected with

Schistosoma japonicum, Wuchereria bancrofti or hookworm
and the changes by treatment in Schistosomiasis.
Japan.J.Exp.Med. 42 (1972) 115-123

55. Jachowski, L.A., Anderson, R.I. and Sadun, E.H.:
Serologic reactions to Schistosoma mansoni. I. Quantita-
tive studies on experimentally infected monkeys (macaca
mulatta).
Amer.J.Hyg. 77 (1963) 137-145
56. Jarrett, E.E.E. and Stewart, D.C.:
The significance of circulating IgE: correlation of amount
of circulating reaginic antibody with cutaneous sensitivi-
ty in the rat.
Immunol. 24 (1973) 37-45
57. Jordan, P.:
Epidemiology and control of Schistosomiasis.
Brit.Med.Bull. 28 (1972) 55-59
58. Kagan, I.G.:
Exp.Parasit. 4 (1955) 361-373
59. Kagan, I.G. and Pellegrino, J.:
A critical review of immunological methods for the diagno-
sis of Bilharziasis.
Bull.Wld.Hlth.Org. 25 (1962) 611-674
60. Kagan, I.G., Sulzer, A.J. and Carver, K.:
An evaluation of the fluorescent antibody test for the
diagnosis of Schistosomiasis.
Am.J.Epidemiol. 81 (1965) 63-89
61. Kagan, I.G.:
Serologic diagnosis of Schistosomiasis.
Bull.N.Y.Acad.Med. 44 (1968) 262-277
62. Kagan, I.G. and Cahill, K.M.:
Parasitic serologic studies in Somaliland.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 17 (1968) 392-396
63. Kagan, I.G. and Norman, L.:
Serodiagnosis of parasitic diseases.
in: Blair, J.E., Lennette, E.M. & Truant, J.P. (ed.),
Manual of clinical microbiology.
Williams & Wilkins Comp. (1970) 453-486
64. Khafagy, E.Z.I.:
Estimation of the level of properdin in normal adult human
and in Bilharziasis.
Clin.Chim.Acta 36 (1972) 287-288

65. Khalil, H.M.:
Prevalence of Schistosomiasis in Gezira, Sudan, as revealed by the intradermal test.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 61 (1967) 100-103
66. Kloetzel, K.:
Correspondence.
Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg. 61 (1967) 608-609
67. Kloetzel, K. and da Silva, J.R.:
Schistosomiasis mansoni acquired in adulthood: behaviour of egg counts and the intradermal test.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 16 (1967) 167-169
68. Kobba, B.M.:
persönliche Mitteilungen (1975)
69. Krupp, I.M.:
Hemagglutination test for the detection of antibodies specific for Ascaris and Toxocara antigens in patients with suspected visceral larva migrans.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 23 (1974) 378-384
70. Lamerz, R. und Fateh-Moghadam, A.:
Immunglobulin E.
Klin.Wschr. 52 (1974) 1-17
71. Lewert, R.M.:
Schistosomes.
in: Jackson, G.J., Herman, R. & Singer, I. (ed.), Immunity to parasitic animals, vol.2,
Meredith Corp., New York (1972)
72. Linder, A.:
Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure.
Birkhäuser, Basel (1964)
73. Lyons, G.R.L.:
Schistosomiasis in north-western Ghana.
Bull.Wld.Hlth.Org. 51 (1974) 621-632
74. Macdonald, G. and Farooq, M.:
The public health and economic importance of Schistosomiasis.
in: Ansari, N. (ed.), siehe Referenz Nr.5 (1973) 337-353
75. Maddison, S.E., Hicklin, M.D. and Kagan, I.G.:
Immediate, Arthus, and delayed-type skin reactions in Rhesus monkeys infected with Schistosoma mansoni or mycobacteria.
J.Allergy Clin.Immunol. 52 (1973) 131-140

76. Mancini, G., Carbonara, A.O. and Heremans, J.F.:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial
immunodiffusion.
Immunochem. 2 (1965) 235-254
77. Marwick, H.L.:
Bilharzia-Zyklus unterbrechen.
Selecta 37 (1975) 3250
78. Mathot, C. and Rothen, A.:
Serodiagnosis of *Schistosoma mansoni* in man by immuno-
electroadsorption.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 17 (1968) 756-759
79. McCullough, F.S.:
The distribution of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma*
haematobium in East Africa.
Trop.Geogr.Med. 24 (1972) 199-207
80. McFarlane, H.:
Immunoglobulins in populations of subtropical and tropical
countries.
Advanc.Clin.Chem. 16 (1973) 153-238
81. McKay, D.A., Warren, K.S., Cook, J.A. and Jordan, P.:
Immunologic diagnosis of *Schistosomiasis*.
III. The effects of nutritional status and infection inten-
sity on intradermal results in St. Lucian children.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 22 (1973) 205-210
82. Michaux, J.-L.:
Les immunoglobulines des Bantous à l'état normal et patholo-
gique.
Thèse, Université Louvanium Kinshasa et Université Catho-
lique de Louvain (1968)
83. Moore, G.T., Kaiser, R.L., Lawrence, R.S., Putnam, S.M.
and Kagan, I.G.:
Intradermal and serologic reactions to antigens from *Schisto-*
soma mansoni in *Schistosoma* dermatitis.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 17 (1968) 86-91
84. Moriearty, P.L. and Lewert, R.L.:
Delayed hypersensitivity in Ugandan *Schistosomiasis mansoni*.
I. Sensitivity, specificity, and immunological features of
intradermal responses.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 23 (1974 a) 169-178
85. Moriearty, P.L. and Lewert, R.L.:
Delayed hypersensitivity in Ugandan *Schistosomiasis mansoni*.
II. Epidemiological patterns of intradermal responses.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 23 (1974 b) 179-189

86. Moriearty, P.L. and Lewert, R.L.:
Delayed hypersensitivity in Ugandan Schistosomiasis mansoni.
III. Examination of serological responses and clinical
states.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 23 (1974 c) 190-196
87. Nash, T.E., Prescott, B. and Neva, F.A.:
The characteristics of a circulating antigen in Schistosomiasis.
J.Immunol. 112 (1974) 1500-1506
88. Nauck, E.G. (ed.):
Lehrbuch der Tropenkrankheiten.
3.Aufl., Thieme, Stuttgart (1967)
89. Odei, M.A.:
A review of the distribution and snail hosts of Bilharziasis in West Africa.
I. Gambia, Ghana, Sierra Leone, Nigeria, and British Cameroons.
J.Trop.Med.Hyg. 64 (1961) 27-41
90. Oelerich, S., Umaly, R.C. und Lederer, I.:
Immundiagnostische Untersuchungen bei der Bilharziose.
I. Antigenanalysen und Antigenbeziehungen.
Z.Tropenmed.Parasit. 25 (1974) 318-326
91. Peaston, H.:
Preliminary note on a focus of S. mansoni infection in Sierra Leone.
Ann.Trop.Med.Parasit. 27 (1933) 497-499
92. Pellegrino, J.:
Diagnóstico sorológico da esquistossomose mansônica.
III. Teste de floculação em cartão.
Rev.Inst.Med.Trop.São Paulo 6 (1964) 51-55
93. Rombert, P.C.:
Uma nova técnica de imunofluorescência para o serodiagnóstico da bilharziose.
Anais Esc.Nac.Saúde Públ.Med.Trop. 2 (1968) 175-183
94. Rommel, M.:
Serologische Diagnose von Protozoeninfektion sowie der Schistosomiasis.
Ärztl.Lab. 21 (1975) 244-247
95. Saathoff, M. und Dogba, C.:
Mikroskopische und serologische Reihenuntersuchungen auf Schistosoma haematobium-Befall in Süd-Togo.
Z.Tropenmed.Parasit. 25 (1974) 405-412

96. Sadun, E.H. and Walton, B.C.:
Studies on the host parasite relationship to *Schistosoma japonica*. II. Quantitative changes in the concentration of Serum proteins in humans and rabbits.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 7 (1958) 500-504
97. Sadun, E.H., Anderson, R.I. and Williams, J.S.:
Fluorescent antibody test for the laboratory diagnosis of Schistosomiasis in humans by using dried blood smears on filter paper.
Exp.Parasitol. 11 (1961) 117-120
98. Salma, A., Bommer, W., Enders, B. and Zwisler, O.:
Serological studies on Schistosomiasis in a rural area of south-east Sierra Leone.
Third Int.Congr.Parasitol., München, Aug.25-31 (1974)
99. Sawada, T., Takei, M., Sato, S. and Matsuyama, S.:
Immunodiagnosis of Schistosomiasis.
IV. Studies on complement fixation and hemagglutination tests with antigens prepared from adult Schistosome worms.
Japan.J.Exp.Med. 39 (1969) 541-547
100. Schnitger, F.:
Normwertbereiche und Befundmuster.
Selecta 35 (1975) 3013-3022
101. Schwartz, D.F. and Buckley, R.H.:
Serum IgE concentrations and skin reactivity to anti-IgE antibody in IgA-deficient patients.
N.Engl.J.Med. 284 (1971) 513-519
102. Sell, K.W. and Dean, D.A.:
Surface antigens on *Schistosoma mansoni*.
I. Demonstration of host antigens on schistosomula and adult worms using the mixed antiglobulin test.
Clin.Exp.Immunol. 12 (1972) 315-324
103. Sieber, A. and Becker, W.:
Quantitative determination of IgE by single radial immunodiffusion. A comparison of three different methods for intensification of precipitates.
Clin.Chim.Acta 50 (1974) 153-155
104. Shoeb, S.M., Basmy, K., Haseeb, N.M., El-Din, S.:
Comparative study between the direct and indirect (immunobiological) methods in the diagnosis and assessment of cure of Bilharziasis.
First Afr.Sympos.Bilh., Kairo, Febr.8-14 (1969)
105. Shokeir, A.A., Ibrahim, A.M., Hamid, M.Y., Shalaby, M.A., Hussein, H.E. and Badr, M.:
Urinary Bilharziasis in upper Egypt.

I. A clinicopathological study.

II. A bacteriological study.

E.Afr.Med.J. 49 (1972) 298-311, 312-326

106. da Silva, L.C., de Britto, D., Gunji, T., Carnalo, A.L., Shimizu, S.H., Lopes, J.D. and Sonza, L.M.:

Follow up studies of *Cebus apella* exposed to heavy infection with *Schistosoma mansoni*.

Rev.Inst.Med.Trop.São Paulo 11 (1969) 309-318

107. Smith, M.A.:

Radioassays for the proteolytic enzyme secreted by living eggs of *Schistosoma mansoni*.

Int.J.Parasitol. 4 (1974) 618-683

108. Smithers, S.R. and Terry, R.J.:

Ann.N.Y.Acad.Sci. 160 (1969) 826-848

109. Smithers, S.R.:

Recent advances in the immunology of Schistosomiasis.

Brit.Med.Bull. 28 (1972) 49-54

110. Soliman, M.H., El Waseef, A., Konbar, A.A. and El Khaslan, K.M.:

Serum immunoglobulins in children with Bilharzial infection.

J.Hyg.Epidemiol. 17 (1973) 346-353

111. Southgate, B.A.:

Schistosomiasis: the last ten years.

J.Trop.Med.Hyg. 73 (1970) 235-236

112. Stanworth, D.R., Humphrey, J.H., Bennich, H. and Johanson, S.G.O.:

Inhibition of Prausnitz-Küstner reaction by proteolytic cleavage fragments of a human myeloma protein of immunoglobulin class E.

Lancet 7558 (1968) 17-18

113. Störiko, K.:

Normal values for 23 different human plasma proteins determined by single radial immunodiffusion.

Blut XVI (1968) 200-208

114. Swartzwelder, J.C., Miller, J.H., Abadie, St.H. and Warren, L.G.:

Helminths.

in: Blair, J.E., Lennette, E.M. and Truant, J.P. (ed.):

Manual of clinical microbiology, Williams & Wilkins Comp. (1970) 415-431

115. Tanaka, H., Dennis, D.T., Kean, B.H., Matsuda, H. and Sasa, M.:

Evaluation of a modified complement fixation test for

Schistosomiasis.

Japan.J.Exp.Med. 42

(1972) 537-542

116. Technau, G.:

Bilharziose - ein lösbares Problem.

Naturwiss. 61

(1974) 111-116

117. Troeller, G. und Deffarge, C.:

Im Namen des Fortschritts.

III. Mit Medizin ins Unglück.

Manuskript-TV-Sendg. v. 23.7.75, Radio Bremen (1975)

118. Umaly, R.S., Oelerich, S. and Haas, J.:

Immunodiagnostic tests for Bilharziasis.

II. Reactivity of various Schistosome antigens in different serological tests.

Z.Tropenmed.Parasit. 25

(1974 a) 413-421

119. Umaly, R.S., Oelerich, S. and Haas, J.:

Immunodiagnostic tests for Bilharziasis.

III. Serodiagnosis of Schistosoma haematobium infection and influence of chemotherapy on immunodiagnostic tests.

Z.Tropenmed.Parasit. 25

(1974 b) 422-432

120. Velimirovic, V., Sadek, F., Samaan, S.A. and Jarockij, L.:

Intradermal test in the epidemiological survey on Bilharziasis in villages near Alexandria, U.A.R.

Zbl.Bakt.Hyg. I.Abt.Orig. 211

(1969) 253-269

121. Warren, K.S. and Newill, V.A.:

Schistosomiasis: A bibliography of the world's literature from 1852-1962.

The Press of Western Reserve University, Cleveland

vols. 1, 2

(1967) 1-1984

122. Warren, K.S. and Domingo, E.O.:

Am.J.Trop.Med.Hyg. 19

(1970) 292-304

123. Warren, K.S.:

The pathology of Schistosome infections.

Helminth.Abstr. Ser.A 42

(1973) 591-633

124. Warren, K.S., Kellermeyer, R.W., Jordan, P., Littell, A.S., Cook, J.A. and Kagan, I.G.:

Immunologic diagnosis of Schistosomiasis.

I. A controlled study of intradermal (immediate and delayed) and serologic tests in St. Lucians infected with Schistosoma mansoni and in uninfected St. Vincentians.

Am.J.Trop.Med.Hyg. 22

(1973 a) 189-198

125. Warren, K.S., Cook, J.A., Littell, A.S., Kagan, I.G. and Jordan, P.:

Immunologic diagnosis of Schistosomiasis.

- II. Further studies on the sensitivity and specificity of delayed intradermal reactions.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 22 (1973 b) 199-204
126. Warren, K.S. and Mahmoud, A.A.F.:
Algorithms in the diagnosis and management of exotic diseases.
I. Schistosomiasis.
J.Infect.Dis. 131 (1975) 614-620
127. Weber, E.:
Grundriß der biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirte und Mediziner.
Fischer, Stuttgart (1967)
128. Wiedermann, G., Aspöck, H., Graefe, G., Picher, O. und Peham, P.:
Hauttests mit Schistosoma mansoni-Antigen bei Fällen von Cercariendermatitis.
Zbl.Bakt.Hyg. I.Abt.Orig. A 224 (1973) 128-132
129. Williams, J.S., Stechschulte, D.J. and Sadun, E.H.:
Lack of specificity of the immunoelectroadsorption test with Schistosoma mansoni antigens and a conjugated hapten.
Am.J.Trop.Med.Hyg. 17 (1968) 568-575
130. Woo, P.T.K. and Soltys, M.A.:
The indirect haemagglutination and charcoal-agglutination test in the diagnosis of African sleeping sickness.
Z.Tropenmed.Parasit. 23 (1972) 324-327
131. Wright, W.H.:
Geographical distribution of Schistosomes and their intermediate host.
in: Ansari, N. (ed.) siehe Referenz Nr.5 (1973) 32-249
132. Wüthrich, B.:
Atopie, Reagine, Immunglobuline E und allergische Sofortreaktion.
Schweiz.Med.Wschr. 100 (1970) 787-788
133. Yuan, L. and Sell, K.W.:
Immunochemical nature of Schistosomal antigens in the induction of delayed hypersensitivity.
Immunochem. 11 (1974) 235-242
134. Zec, J. and Durrum, E.L.:
Application of an improved microelectrophoresis technique and immunoelktrophoresis of the serum proteins on cellulose acetate.
Microchem.J. 7 (1963) 41-53

Für die Erlaubnis zur Durchführung der Untersuchungen in seinem Krankenhaus möchte ich an dieser Stelle besonders Herrn Dr. B.M. Kobba, Chefarzt der Eastern Clinic in Mobai, danken sowie seinen hilfsbereiten Mitarbeitern und all jenen Personen, die sich als Probanden zur Verfügung gestellt haben.

Ferner gilt mein Dank den Behringwerken AG, Marburg, für ihre Unterstützung, insbesondere Herrn Dr. O. Zwisler und Herrn Dr. B. Enders für ihre Anregungen, Vorschläge und Diskussionsbereitschaft.

Der Schmidtman-Stiftung, Marburg, sowie dem Land Hessen möchte ich für die Finanzierung der Reise und des Aufenthaltes in Mobai danken.

Herrn Prof. Dr. R. Siegert danke ich für die Überlassung des Themas und seine Korrekturvorschläge.

LEBENS LAUF

Geboren am 18.9.1943 in Gießen/Lahn.

Erwerb der Hochschulreife des Landgraf-Ludwigs-Gymnasiums in Gießen/Lahn am 28.2.1963.

Studium der Psychologie an der Universität Marburg/Lahn von 1964 bis 1969 mit Abschluß durch Diplom-Prüfung 1970.

Studium der Humanmedizin an der Universität Marburg/Lahn von 1971 bis 1976.

Staatsexamen am 5.10.1976 in Marburg/Lahn.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Baltzer, Bode, Buchholz, Daume, Dombrowski, Egbring, Exner, Friederich, Ganz, Golenhofen, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Hering, Hess, Hort, Huch, Jacob, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koransky, Lauer, Linneweh, Mannheim, Maroske, Martini, Massarat, Petry, Pots, Remschmidt, Riecken, Rodeck, Rohen, Rupec, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Siegert, Straub, Thoenes, Walcher, Welge-Lüssen, Wesemann, Willenbockel.

